Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum
Steglitz der Freien Universität Berlin
Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Franke
und aus der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Salzgitter-Lebenstedt
Chefarzt: Prof. Dr. med. Georg Ostapowicz

MAMMA-CARCINOM IN HEUTIGER SICHT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Barbara-Susanne Ostapowicz aus Berlin

1977

Aus: der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum
Steglitz der Freien Universität Berlin
Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Franke
und aus: der Chirurgischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Salzgitter-Lebenstedt
Chefarzt: Prof. Dr. med. Georg Ostapowicz

Mamma-Carcinom in heutiger Sicht

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara-Susanne Ostapowicz
Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Ekkehard Vaubel

Korreferent: Prof. Dr. med. Herbert Lax

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. Juli 1977

Inhaltsverzeichnis

Seite

Vorwort 7

I. Therapieveränderung und deren Hintergründe 7

1. Faktoren, die den Wandel in der Therapie beeinflussen. 7
1. 1 Psychische Faktoren 9
1. 2 Früherkennung als Steuerfaktor 10
2. Basis für die Therapie: Tumorklassifizierungen 14
2. 1 Verschiedene Systeme 14
2. 2 Internationales TNM-System mit C-Schlüssel 15
3. Therapiebeeinflussende Wechselwirkung zwischen Therapeut und Patient. 19
4. Konventionelle Therapie: Radikale Operationsmethoden 21
4. 1 Radikale Mastektomie 21
4. 2 Supraradikale Mastektomie 22
5. Infragestellung der Lymphknotenbehandlung 23
5. 1 Wert der Supraradikalität: Mammaria-interna-Lymphstrang-Behandlung 24
5. 2 Neue Aspekte der Lymphknotenbiologie 25
5. 3 Fraglicher prognostischer Wert des Lymphknotenstatus 26
5. 4 Konsequenz: Therapieänderung? 26
6. Tumorimmunologie und Lymphknotenbehandlung 27
6. 1 Sensitive Tumorindikator-Tests 27
6. 2 Klinische Studien mit unterschiedlicher Lymphknotentherapie 28
7. Folgerung aus der Theorieänderung: Konservierende Operationsmethoden 31
7. 1 Modifizierte Radikale Mastektomie: Form a, b 31

Seite

7. 2 Simple bzw. Totale Mastektomie 33
7. 3 Subkutane Mastektomie 35
8. Weniger als eine Mastektomie ? 36
8. 1 Brusterhaltende Operationen: Lumpektomie, Weite Totalexzision, Tylektomie, Teilmastektomie. 36
8. 2 Klinische Studien 38
8. 3 Kritik an diesen Studien 39
8. 4 Streitpunkte: Rezidivquote, Multizentrik 40
9. Derzeit gültiges chirurgisches Konzept: konventionell nicht experimentell 42
10. Tumorhistologie und Operationserfolg 45
11. Adjuvantien zur operativen Primärtherapie 48
11. 1 Radiatio 48
11. 2 Endokrinwirksame Therapie 55
11. 3 Zytostatikatherapie 59
12. Zusammenfassende Erwägungen 66

II. Retrospektive Studie aus der Chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Salzgitter-Lebenstedt von 1949 bis 1974. 68

1. Gesamtpatientenmaterial 68
1. 1 Benigne und maligne Mammatumore, Tab.I 68
1. 2 Seitenpräferenz bei uni- und bilateralen Tumoren, Tab. II, III 69
1. 3 Altersverteilung, Tab. IV, Abb. 1, 2 71
2. Spezielles Patientengut: Mamma-Carcinom-Träger 74
2. 1 Tumorlokalisation, Tab. V mit Abb. 74
2. 2 Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und Erstbehandlung, Tab. VI 77
2. 3 TNM-Stadieneinteilung mit C-Schlüssel, Tab. VII, VIII, Abb. 3, 4 79

Seite

3. Bei den Carcinom-Patienten angewandte Therapieformen. 85
   3. 1 Kombinationen der Therapie und ihre Abhängigkeit, Tab. IX, Abb. 5, 6 85
   3. 2 Operationsmethoden, Abhängigkeit der Anwendung, Tab. X, Abb. 7, 8 89
4. Überlebenszeiten der vom 1. 1. 1949 - 31. 12. 1974 behandelten Carcinompatienten. 92
   4. 1 Überlebenszeiten, Tab. XI, Abb. 9, 10 92
   4. 2 TNM-Stadium in Korrelation zur Überlebenszeit. Abb. 11, 12 96
   4. 3 Therapiewahl in Korrelation zur Überlebenszeit. Tab. XII 100
   4. 4 Operationsmethode in Korrelation zur Überlebenszeit. Tab. XIII 101
5. Patienten-Nachuntersuchungsaktion 103
   5. 1 Fragebogenversand, Tab. XIV 103
   5. 2 Ergebnisse der Fragebögen, Tab. XV 104
   5. 3 Verbleib der Patienten, Tab. XVI 106
6. Endergebnisse der Mamma-Carcinom-Patienten-Untersuchung. 107
   6. 1 Todesursachen, Tab. XVII 107
   6. 2 Status der lebenden Carcinom-Patienten bei Abschluß dieser Arbeit, Tab. XVIII 109
   6. 3 Abschlußwertung dieser Studie 110

Zusammenfassung 111

Literaturverzeichnis 116

Bedankung 127

Lebenslauf 128

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0038

Vorwort

In den letzten 25 Jahren hat sich die Therapie des Mamma-Carcinoms sehr stark verändert. Der Disput verschiedener Methoden stiftete unter den Therapeuten, und nicht zuletzt auch unter den "Zutherapierenden", eine große Unsicherheit. Betrachtet man die einzelnen Therapien isoliert, so scheinen sie jeweils ihre Berechtigung zu haben, vergleicht man sie allerdings, so sind sie ziemlich kontrovers.
Dieses Dilemma zu durchleuchten war das Anliegen des ersten Teils der vorliegenden Arbeit. Dazu wurden anhand der Arbeiten der einzelnen Vertreter die jeweiligen Therapien einander gegenüber gestellt. Außerdem wurde der Grund des Therapiewandels, das sich ständig verändernde biologische Fundament der Carcinom-Forschung, dabei berücksichtigt.
Im zweiten Teil dieser Arbeit folgt dann eine retrospektive Studie, die auf dem Patientengut der Städtischen Krankenanstalten in Salzgitter-Lebenstedt basiert. Untersucht wurden die Altersverteilung, das Tumorstadium, die Therapie, die Todesursache und der jetzige Status. Dabei interessiert jeweils die Korrelation mit der Überlebenszeit. Die erhaltenen Resultate können, trotz relativ kleiner Fallzahlen in den Untergruppen, stellvertretend für den Durchschnitt der Behandlungszentren in der BRD gelten, da die Mehrzahl der Patientinnen mit Mamma-Carcinom in Allround-Krankenhäusern und nicht in speziellen Tumorkliniken behandelt wird.

I. Therapieveränderung und deren Hintergründe

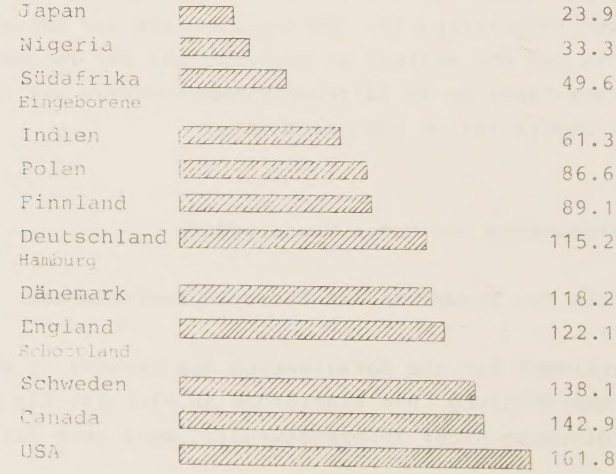
1. Faktoren, die den Wandel in der Therapie beeinflussen.

Unter den Carcinomen hat die Lokalisation des Krebses in der Mamma eine Sonderstellung. Die Brustdrüse an sich ist für das betroffene Individuum nicht lebensnotwendig, wohl aber für

die primäre Ernährung der menschlichen Nachkommen von Wichtigkeit. Der unterschiedliche Standard der Zivilisation der Völker dieser Erde läßt beispielsweise einige krebsepidemiologische Zusammenhänge zwischen Geburtenhäufigkeit, Stillgewohnheiten und Mamma-Carcinom-Erkrankung erkennen (G.Ott 1972, O.Ajayi et O.Adekunle 1973). So wurden in menschlicher Frauenmilch "virusähnliche" Partikel nachgewiesen. Diese waren bei gesunden Frauen nur in 5% gegenüber 60% bei Patientinnen oder Schwestern von Patientinnen mit Mamma-Carcinom zu finden. Bei den Parsen-Frauen in Indien, mit bekanntlich hoher Mamma-Carcinom-Quote, sollen diese "Viruspartikel" in 40% in der Milch nachweisbar sein (D.Martz 1972). Kürzlich fand man einen neuen Hinweis auf die Malignom-Induktion durch RNA-Tumorviren. Mit Hilfe eines Radioimmuntests wurde bei 8 von 18 Mamma-Carcinomen ein Antigen gefunden, das mit dem Mason-Pfizer-Affenvirus, isoliert aus dem Mamma-Carcinom eines Rhesusaffen, eng verwandt ist (J.Yeh et al. 1975).

Abb. 1, (nach G. Ott 1972)

Morbidität Brustkrebs (im Alter von 55-60 Jahren)
Erkrankungsfälle je 100.000 gleichaltrige Frauen



Die größere Morbidität des Mamma-Carcinoms und die Verfeinerung der Technologie in hochzivilisierten Ländern macht es möglich, besonders dort eine intensive Verbesserung in Therapie und Diagnostik zu beobachten.

1. 1 Psychische Faktoren

Neben dem höheren Wert als Ernährungsorgan in den weniger zivilisierten Ländern, ist die weibliche Brust zudem für alle Männer gleichermaßen ein Symbol der Weiblichkeit (Legende der Heiligen Agathe, H.Leis Aug.1973). Die Frau ist sich dieses besonderen Reizes vollbewußt. Für alles verständliche wie unsinnige (Babynahrung - Autoreifen) wird die weibliche Brust in der Werbung benutzt, in der Kunst ebenso betont, wie durch die Mode umschwärmt. Ein Makel, der diese Signalwirkung der Brust vermindert, vermindert ebenso nicht unerheblich das Selbstwertgefühl der Frau (S.Theogaraj 1973). Zur Angst um das Leben addiert sich bei der Mastektomie die Angst des sexuellen Reizverlustes, die einer Kastrationsangst vergleichbar ist (B.Freeman Apr.1973). Daß diese Angst nicht nur in der Vorstellung der Frau existiert, beweist das Verhalten der Männer betroffener Carcinom-Patientinnen, wobei größere Bildung nicht unbedingt verständigeres Verhalten bedingt. Das Zögern der Frau, zumal wenn sie jung ist und noch attraktiv erscheinen will, so früh wie möglich eine Diagnoseklärung herbeizuführen, ist somit durchaus verständlich (O.Ajayi et O.Adekunle 1973, G.Crile et al. Jul.1973, G.Garaguly 1973, P.O'Brien 1973). Erst wenn die Furcht vor dem Tod die Furcht vor Verstümmelung übertrifft, ist die Frau bereit, zur Konsultation zu kommen (R.Steckler et R.Martin 1973). Dieses abwartende Verhalten von seiten der Frau bedingt mit die schlechten Überlebenschancen bei jeglicher Therapie in vorangeschrittenen Tumorstadien. Da die Heilungschancen in direktem Zusammenhang mit dem Tumorstadium zu betrachten sind, ist die Früherkennung das erstrebte Ziel,da sich als nächstes daraus

die erfolgreiche Behandlung ableitet(E.Blum 1972, F.Linder 1972). Ein hemmender Faktor der Früherkennung ist also unbestreitbar das reservierte Verhalten der Frauen. Die Entwicklung vielfältiger Operationsverfahren, von der Supraradikalität bis zur schlichten Tumorexstirpation, und die Wahl zwischen ihnen kompliziert die Entscheidungssituation gleichermaßen für Therapeut wie Patient. Solange der Frau, egal welches Tumorstadium besteht, radikale Operationsverfahren drohen, wird sie zögern, sich operieren zu lassen. Bieten sich ihr aber Möglichkeiten, die Attraktivität ihrer weiblicher Formen zu bewahren, wie durch eingeschränktere Operationen bzw. durch ein- oder zweizeitige Rekonstruktion der Mamma, so ist der wichtigste Schritt im Kampf gegen den Krebs getan: die Bejahung der Therapie durch die Patientin. Durch das Angebot, bei Eingriffen im Frühstadium, von brusterhaltenden bzw. rekonstruierenden Maßnahmen wird der Carcinom-Patientin durch eine früheinsetzende Therapie eine grössere Heilungschance geboten, die sie jetzt oft vernachlässigt, während die Möglichkeit einer notwendigen, eventuell sich anschließenden radikaleren Maßnahme auch bei diesem Vorgehen nicht ausgeschlossen wird (P.Meyer-Fürst 1973).

1. 2 Früherkennung als Steuerfaktor

Ein weiterer wichtiger Faktor in bezug auf die Krebstherapie der Mamma neben der Erlangung der Behandlungswilligkeit der Betroffenen ist die Früherkennung, die sich durch die anatomisch gegebene Zugänglichkeit des Organs direkt anbietet (R. Baker 1974, C. Jamieson 1973, M. Bartel et al. 1972, M. Ricciardi 1973).

Breit angelegte Vorsorgeuntersuchungen zur Erfassung der betroffenen Frauen sollten einsetzen. Doch jetzt beginnt erst das Dilemma, denn mit jeder Patientin, die in die Praxis zur Vorsorgeuntersuchung kommt, erwarten den Untersucher individuelle Probleme.

Von den Medien wird die Frau zur Selbstbeobachtung und

Selbstuntersuchung aufgefordert. Die gezeigten Warnpunkte, wie Hauteinziehungen, tastbare Knoten, Sekretion aus der nichtlaktierenden Mamma, eingezogene Mamille, Größenänderung der Brust oder der Achsellymphknoten, sind aber fast ausnahmslos Spätzeichen (H. Leis et al. März 1973). Ingelby und Gershon-Cohen zeigten auf, daß, sobald Carcinome der Mamma palpabel werden, die Heilungschancen erheblich vermindert werden (L. Tabár et al. 1973). Das wird von den Massenmedien nicht betont.
Das richtige Palpieren ist schon ausschlaggebend. Trotzdem ist hier nicht die Kunst der Hände wichtig, sondern die Schwierigkeit einer exakten klinischen Tumorstadienbestimmung liegt in der individuellen Form der weiblichen Brust, ihrer Lage und Beziehung zum Thorax mit den Möglichkeiten der lymphogenen Ausbreitung in verschiedene Richtungen und der Lage und Größe eines eventuell vorhandenen Tumors.
Es wurde statistisch gesichert, daß 95% der Carcinome von den Frauen selbst entdeckt werden. Um aber von den Patientinnen diagnostiziert werden zu können, müssen maligne Tumore der Mamma bereits eine Größe von 3,0 bis 3,5cm erreicht haben. In dieser Phase finden sich bei circa 65% der Patientinnen axilläre Metastasen. Die Hälfte dieser Betroffenen haben dann nur noch eine Überlebenschance von weniger als 5 Jahren post operationem.
Bleibt die Inspektion und Palpation der Mamma die erste Stufe der Vorsorgeuntersuchung, von der aus weitere differenziertere Verfahren nach Erachten des Untersuchers angeschlossen werden können oder auch nicht, so sind die Treffsicherheit und der Behandlungserfolg der thoraxwandnahen Tumore oder der nicht-hautnahen Tumore in fettreichen Mammae fragwürdig (Teil II, Tab.VIII der eigenen Behandlungsfälle zur Differenz zwischen Palpationsbefund und tatsächlichem, posttherapeutisch verifiziertem Tumorstadium).
Differenziertere Untersuchungsmethoden sollten zur Frühdia-

gnose verbreitetere Anwendung finden, wie die Mammographie, Galaktographie und Pneumozystographie (L.Tabár et al. 1973, C.Phillips et al. 1973, V.Steward et a.Koehler 1974). Die Möglichkeit die 10-Jahres-Überlebensrate von 50% auf 80%, bei Einsetzen der operativen Therapie vor klinischem Erscheinen der Mamma-Carcinome, zu steigern, zwingt zur Ansicht Morton's, unser Problem sei nicht eine Verfeinerung der therapeutischen Möglichkeiten sondern eine frühe Erkennung, während die Läsion entweder noch nicht-invasiv oder nur erst minimal-invasiv ist. Zusätzliche Unterstützung bringt für diese Meinung die Überlegung, daß selbst der erfahrenste Untersucher nur 70% der vorhandenen Carcinome richtig durch eine klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation allein) diagnostiziert. Interessant sind die okkulten 30% zur Verbesserung der Todesstatistik.
Die konventionelle Mammographie, begonnen von Salomon, Warren, Gershon-Cohen, Egan, kann ein Erkennen von Carcinomen der Mamma 2 Jahre vor ihrer klinischen Diagnostizierbarkeit ermöglichen. Bei 92% von Egan's, mittels Mammographie untersuchten, Patienten waren noch keine axillären Metastasen demonstrierbar. Dabei ist zu bedenken, daß die 10-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne Metastasen 70% beträgt gegenüber 29% bei vorhandenen Metastasen.
Enge Zusammenarbeit zwischen Röntgenologen, Chirurgen und Pathologen ist lebenswichtig zur frühen Erkennung und Behandlung für Carcinom-Patientinnen. Die Mammographie (R.Weiss 1973) oder ihre verbesserten Ausführungen, wie Xeroradiographie (C.Phillips et al.1973) und Protonradiographie (V.Steward et A.Koehler 1974), unterstützt von Galaktographie zur präoperativen Erkennung intraduktaler Carcinome ohne Ductusdilatation oder Mikrokalzifikation und von Pneumozystographie für intrazystische papilläre Carcinome, können bei präziser Anwendung und gewissenhafter Auswertung zu erheblich günstigeren Überlebenschancen für die betroffenen Frauen führen.

Rosen empfiehlt zur Routine, um die operative Treffsicherheit des suspekten Knotens zu objektivieren, einen Vergleich des präoperativen Mammogramms mit einer Röntgenaufnahme des Exstirpates durch den Pathologen, besonders bei verdächtigen nicht-palpablen Läsionen. Diese Kooperation von Röntgenologen und Pathologen führt hier zu einer Sicherung für den Chirurgen bei der vollständigen Exstirpation des suspekten Tumorbezirkes (P.Rosen et al.1973).
Wobei wahrscheinlich die Unterscheidung zwischen einer

1. (nach Crile)Vim-Silverman-Nadelbiopsie bei großen Tumoren in großen Mammae,
2. einer Exzisionsbiopsie bei kleinen zentralgelegenen, von der Fascia pectoralis entfernt liegenden Tumoren,
3. einer Inzisionsbiopsie bei tiefliegenden Tumoren in sehr kleinen Mammae oder denen in der extremen Peripherie zur Vermeidung der Krebsaussaat,
4. (nach Earle)zusätzlich ausgeführt mit einem 2 bis 3wöchigen Intervall bis zur operativen Therapie,

weniger ausschlaggebend ist als die Bedeutung der Treffsicherheit überhaupt (G.Crile et al.Jul.1973).
Hier sei gleich der Vollständigkeit halber die Vitalzytologie post exstirpationem, neben der histologischen Untersuchung herlaufend, erwähnt, die, konträr zu der unter 4. erwähnten Ansicht, den unverzüglichen Anschluß einer Operation an die Tumorexstirpation durch diese Schnelldiagnostik noch beschleunigen will (J.Dolff et E.Weißenfels 1973).
Außerdem sei auf erweiterte, das Tumorstadium betreffende, Diagnostika hingewiesen. Die intraoperative Mediastinoskopie zur Biopsie der intrathorakalen Lymphknoten gilt besonders im Rezidivfall als Negativ-Auslese der Stadien N_{2-3} und M (G.Garaguly 1973). Des weiteren ermöglicht die direkte Farblymphographie die röntgenologische Darstellung und damit die totalere Ausräumung metastatisch befallener regionärer Lymphknoten (V.Yanushkevich 1973). So ist auch die Szintigraphie der Retrosternalen Lymphknoten oder das Canz-

körperszintigramm für die Bestimmung der Knochenmetastasen wichtig (W.Sonnentag 1973, A.Isitman et al.1974). Die Ergebnisse bewirken allerdings kaum eine Änderung des operativen Vorgehens - es sei denn das Absehen von radikaleren Operationen - sondern angeschlossene histologische Resultate können mitbestimmend für die Prognose und die postoperative Therapie, zum Beispiel Radiatio, sein.

2. Basis für die Therapie: Tumorklassifizierungen

Vor Einsetzen einer adäquaten Therapie steht bei Carcinombefall die möglichst exakte Bestimmung des Stadiums, in dem sich der Tumor augenblicklich befindet. Steinthal erkannte 1905 drei wesentliche Faktoren für die Prognose an, nämlich

1. den histologischen Charakter des Tumors,
2. das klinische Bild und
3. die Art der Operation

und betonte dabei besonders das klinische Bild, das er als erster zum Anlaß einer Stadieneinteilung nahm (P.Kaiser et K.Karrer 1972). Die makroskopischen und mikroskopischen Aspekte anatomischer Befunde wurden in verschiedener Weise benutzt, Klassifizierungen zu schaffen.

2. 1 Verschiedene Systeme

Topographische Ausdehnung und lokale Konfiguration des Tumors sind die Hauptpunkte, die in Systemen beachtet werden, wie Steinthal (1905), Manchester (1949), Macdonald (1952), McWhirter (1957), Amerikanisches TNM (1962), Columbia (1963), Internationales TNM (1960-1964), National Cancer Institute Endresultatgruppen (1968).
In anderen Systemen, wie den Klassifizierungen nach Portmann (1943), El-Kharadly (1965), Pathologisches TNM (1970), werden die anatomischen Befunde wie oben zusätzlich histo-

logisch bekräftigt durch mikroskopische Sicherung des Tumorausmaßes in den axillären Lymphknoten.
Die Systeme nach Greenough (1925), Stout (1956), Bloom et Richardson (1957), Huldborn et Tornberg (1960) stützen sich ausschließlich auf eine histologische Stadieneinteilung nach der erreichten zellulären Anaplasie.

2. 2 Internationales TNM-System mit C-Schlüssel

Von allen bekannten Systemen erscheint nach mathematisch-statistischen Gesichtspunkten die genaueste Tumorklassifizierung durch das Internationale TNM-System der UICC (Union International Contre Cancer) gegeben zu sein und wird zur allgemeinen Verwendung empfohlen (M. Charlson et A. Feinstein 1973). Sein Prinzip besteht in einer gesonderten Beschreibung der einzelnen Faktoren: T = Tumor, N = Nodulus lymphaticus, M = Metastasis, ohne eine Präferenz unter ihnen zu setzen. Die unterschiedliche Präzision der Systeme ist in der vergleichenden Tabelle von F. Watson gut zu erkennen (s. S. 16).
Das TNM-System fordert eine strenge prätherapeutische TNM-Formel als Voraussetzung zum Vergleich der Behandlungsergebnisse unterschiedlicher Fachdisziplinen, erreichbar nur durch Palpation, Inspektion und konventionelle röntgendiagnostische Untersuchungen. Diese Bestimmung führt aber zu einer Inexaktheit und ist mit einer 50% Fehlerquote behaftet. Allein die Bestimmung des Lymphknotenbefalls, die Tumorgrössenangabe oder der Infiltrationsgrad in die Nachbargewebe bedarf oft einer intraoperativen bzw. histologischen Korrektur.
Die Erkenntnis dieser Mangelhaftigkeit führte zur Erstellung des C-Schlüssels (C = certainty) der UICC.Dieser zusätzliche Sicherungsgrad ist unerläßlich zur Festlegung optimaler Behandlungsformen, zur Berechnung zuverlässiger prognostischer Angaben und zum Vergleich der Ergebnisse

Tabelle 1. (nach F.Watson, J.Spratt et W.Donegan 1967)
Vergleich von 5 klinischen Mamma-Carcinom-Klassifizierungen

Tumorcharakteristika	CCC	USA TNM	INT TNM	HMC	PMC
Kein Primärtumor		0	0		
Tumor-Diameter = ≤2cm	A	I	I	I	I
>2cm ≤ 5cm	A	I	I	I	I
>5cm ≤10cm	A	I	III	I	I
>10cm	A	I	III	I	I
Paget der Mamille	A	I	I		
Hautbeteiligung oder eingezogene Mamille	A	I	I		
Hautinfiltration	A	III			
Hautfixation	A		III		
Extensive Hautinvasion oder Fixation				III	
Diffuse Infiltration der Brust					III
Hautulceration nur über Tumor	C			III	II
Hautulceration in Tumorumgebung	C	III	III	III	III
"Hautbeteiligung" in Brustumgebung			IV	IV	
Satelliten-Hautknötchen	D			IV	III
Peau d'orange		III			
Begrenztes Hautödem : ≤1/3 der Brust	C	III	III		II
Extensives Hautödem : >1/3 der Brust	D	III	III		III
Anlagerung an M.pectoralis oder Brustwand	A	III			
Fixation am M.pectoralis			III	III	
Fixation an Brustwand	C		III	IV	III
Mobile axilläre N.l.,M(etastasen)verdacht	B	II	II	II	
Mobile axilläre N.l.,kein M-Verdacht	A		II	II	
Fixierte axilläre N.l.	C		III	IV	III
Fixierte axilläre N.l.,M-Verdacht	C	III			
Axillärer N.l.-Diameter ≥2,5cm	C				
Palpable infraclaviculäre N.l.			III		
Fixierte infraclav. N.l.,M-Verdacht		III			
Palpable supraclaviculäre N.l.			III		
Fixierte supraclav. N.l.,M-Verdacht	D	IV		IV	IV
Klinisch mammaria interna N.l.-Metastasen	D				
Armödem	D		III		
Fernmetastasen über supraclav.N.l. hinaus	D	IV	IV	IV	IV
Inflamatorisches Carcinom	D				III
(Histologisch nachgewiesene axilläre M.)					(II)
(Wenig, viel oder fixiert)					(III)

CCC : Columbia Clinical Classification
USA TNM : Amerikanisches TNM
INT TNM : Internationales TNM
HMC : Haagensen's Manchester Classification
PMC : Portmann's Klassifizierung aus Cleveland
N.l. : Nodulus lymphaticus

verschiedener Behandlungszentren, vor allem in den operativen Fachdisziplinen. Nach diesem System sollte es für jede Patientin drei CTNM-Formeln geben:

$T_{0-4}\ C_{0-2}\ N_{0-3}\ C_{0-2}\ M_{0-1c}\ C_{0-2}$ vor Therapie,
$T_{0-4}\ C_{3}\ N_{0-3}\ C_{3}\ M_{0-1c}\ C_{3}$ intraoperativ und
$T_{0-4}\ C_{4-7}\ N_{1a-3}\ C_{4-7}\ M_{0-1c}\ C_{4-7}$ histologisch gesichert.

Tabelle 2. (nach O. Scheibe 1970)
TNM-Klassifikation der Mamma

T = Primärtumor

T_0 kein Primärtumor nachweisbar.

T_1 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2cm oder weniger;
die Haut ist nicht befallen, es sei denn in einem Fall von Morbus Paget, der sich auf die Brustwarze beschränkt;
die Brustwarze ist nicht eingezogen;
keine Fixierung am Brustmuskel;
keine Fixierung an der Brustwand.

T_2 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5cm, oder
ist nicht vollständig an der Haut fixiert (band- oder grübchenförmig), oder
die Brustwarze ist eingezogen (bei Subareolar-Tumoren), oder
Morbus Paget, der sich über die Brustwarze hinaus ausdehnt;
keine Fixierung am Brustmuskel;
keine Fixierung an der Brustwand.

T_3 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 5cm, jedoch weniger als 10cm, oder
ist vollständig an der Haut fixiert (infiltriert oder ulceriert), oder
zeigt "Orangenhaut" im Tumorbereich, oder
Fixierung am Brustmuskel*(vollständig oder unvollständig);
keine Fixierung an der Brustwand.

* Anmerkung: Unvollständige Fixierung am Brustmuskel bedeutet, daß die Kontraktion des Muskels die Beweglichkeit des Tumors einschränkt. Vollständige Fixierung am Brustmuskel bedeutet, daß die Kontraktion des Muskels jede Beweglichkeit des Tumors aufhebt.

T_4 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 10cm, oder
Befall der Haut, oder
"Orangenhaut", unabhängig vom Tumor, jedoch nicht außerhalb der Mamma, oder
Fixierung an der Brustwand*.

* Anmerkung: Die Brustwand schließt die Rippen, Intercostalmuskeln und Musculus serratus anterior ein, jedoch nicht den Pectoralis-Muskel.

N = Regionale Lymphknoten
Der Kliniker sollte vermerken, ob er die palpablen Lymphknoten für befallen hält oder nicht.

N_0 Keine palpablen homolateralen Axillar-Lymphknoten.

N_1 Bewegliche, homolaterale Axillar-Lymphknoten.

N_{1a} Die Lymphknoten scheinen nicht befallen zu sein.

N_{1b} Die Lymphknoten scheinen befallen zu sein.

N_2 Homolaterale Axillar-Lymphknoten, die untereinander oder an andere Strukturen fixiert sind.

N_3 Homolaterale supra- oder infraclaviculäre Lymphknoten, beweglich oder fixiert, oder Ödem des Armes*.

* Anmerkung: Das Ödem des Armes kann durch lymphatische Stauung verursacht werden; dann sind die Lymphknoten unter Umständen nicht palpabel.

M = Fernmetastasen

M_0 Keine Fernmetastasen nachweisbar.

M_1 Fernmetastasen vorhanden.

M_{1a} Hautbefall außerhalb der Mamma.

M_{1b} Befall der contralateralen Lymphknoten oder der contralateralen Mamma.

M_{1c} Klinisch oder röntgenologisch nachweisbare Metastasen an Lunge, Pleura, Skelet, Leber usw.

TNM:Stadieneinteilung

Stadium I : $T_1N_0M_0$ $T_2N_0M_0$

Stadium II : $T_1N_{1a,b}M_0$ $T_2N_{1a,b}M_0$

Stadium III : $T_1N_{2-3}M_0$ $T_2N_{2-3}M_0$ $T_3N_{0-3}M_0$ $T_4N_{0-3}M_0$

Stadium IV : $T_1N_{0-3}M_{1a-c}$ $T_2N_{0-3}M_{1a-c}$ $T_3N_{0-3}M_{1a-c}$ $T_4N_{0-3}M_{1a-c}$

Tabelle 3. (nach G.Ott et al. 1972)
C-Schlüssel zur Diagnosesicherung vom "Deutschsprachigen TNM-Ausschuß".

C = Certainty : Sicherheit

C_0 Aussage ohne jede Sicherung (nur Verdacht).

C_1 Aussage ohne Anwendung spezieller Hilfsmittel (z.B. nur Anamnese, Tastbefund usw.).

C_2 Aussage gestützt auf spezielle klinische Hilfsmittel (z.B. Röntgen, Endoskopie usw.).

C_3 Aussage gestützt auf Operation, aber ohne pathologische oder histologische Untersuchung.

C_4 Aussage wie 2, aber mit histologischem und/oder cytologischem Befund aus Exkreten, von Organabstrichen, Punktionsmaterial und dergleichen.

C_5 Aussage aufgrund eines Probeeingriffes mit histologischer Untersuchung (Probeexzision).

C_6 Aussage gestützt auf Operationsbefund mit pathologisch-anatomischer und histologischer Beurteilung des Operationspräparates.

C_7 Aussage gestützt auf Sektionsbefund.

C_9 Fehlende Aussage.

Im Gegensatz zum Tumorstadium scheinen, bezüglich Prognose und Therapie, Faktoren wie Alter, Menopausenstatus, Parität, Stillgewohnheit, psychischer Habitus, immunologischer Gesamtstatus der Patientin und Histologie des Tumors in der Wichtigkeit zurückzutreten.

3. Therapiebeeinflussende Wechselwirkung zwischen Therapeut und Patient.

Die selbsterwählte Verpflichtung des "Mediziners aus Beru-

fung", das Leben zu erhalten und Tod und Krankheit zu bekämpfen, verlieh dem Arzt eine Autorität, die in früheren Kulturen teilweise bis an Göttlichkeit grenzte und heute, trotz der inzwischen durchgemachten Entmystifizierung der Medizin, Respekt vor seiner Person und für seine Therapie erwirkt. Durch Dokumentation und Publikation, die heute allerdings umfassender durch Massenmedien der ganzen Welt zugänglichgemacht werden, erfolgte damals wie heute die Information über Entwicklung und Fortbildung der Therapie, zum Schutz gegen Kritiklosigkeit des Arztes gegenüber seiner Methodik oder der Kritiklosigkeit des Patienten gegenüber seinem Arzt.
Ebenso dienen die Medien aber auch dem Aufruf zur Kooperation der Laien. Gerade die Krebsbekämpfung ist ein interessantes Thema für die Presse, bereitwillig unterstützt, so scheint es, von den Betroffenen wie zum Beispiel durch die amerikanische First Lady Betty Ford, die chinesische Madame Tschiang Kai-schek und die deutsche Schauspielerin Hildegard Knef, zur Warnung für die Bedrohten.
Zum Teil nicht-konstruktive Kritik führt nicht nur zur Verunsicherung der Patienten und zur Ablehnung des Arztes und seiner Therapie, sondern auch zu Unsicherheit der Mediziner in der Berechtigung ihrer Therapiewahl (P.O'Brien 1973).
Um die Probleme der Patienten sowie die ihrer Therapeuten bestmöglich zu lösen, hat die American Cancer Society eine Grundsatzerklärung zur chirurgischen Behandlung des Mamma-Carcinoms herausgegeben (siehe unten,Teil I.9.)(L.McGinnis 1973). Unterdessen stellt das National Surgical Breast Project prospektive Studien zur Überprüfung der Therapiemethoden an (J.Benfield 1973). Zum Verständnis des Disputes über die verschiedenen gebräuchlichen Operationen gehört die genaufestgelegte Definition der Methoden (L.McGinnis 1973, The Medical Letter 1973).

4. Konventionelle Therapie: Radikale Operationsmethoden

In der Geschichte der Mamma-Carcinom-Chirurgie stehen Namen wie LeDran und Petit aus Frankreich, Angelo Nannoni aus Italien, Volkmann, Billroth, Heidenhain aus Deutschland, Sir Geoffry Keynes, Moore, Cooper, Banks aus England, S.W.Gross, Willy Meyer, Halstedt aus den USA. William Stewart Halsted publizierte zuerst in den Krankenhausberichten des Johns-Hopkins-Hospitals von 1890 und 1891 eine Zusammenfassung von 13 Mamma-Carcinom-Fällen, die alle nach seiner originalen Technik der Radikalen Mastektomie behandelt wurden (E.Lewison 1973).

4. 1 Radikale Mastektomie

Die klassische Halsted oder Radikale Mastektomie (Erstbeschreibung von Charles Moore, Middlesex Hospital 1867) besteht aus einer:

> En-bloc-Resektion der ganzen Brust, des subkutanen Gewebes und des Musculus pectoralis major, mit einer ausgedehnten Dissektion der Axilla.

Diese Technik basierte auf dem damaligen anatomischen Konzept der zentrifugalen Tumorausbreitung. Durch die Resektion des M. pectoralis major ist die vollständige Entfernung aller potentiellen befallenen axillären Lymphknoten, und damit erst eine histologische Diagnose als bisher einzigste Stadienaussage ermöglicht. Dabei werden die meistbefallenen Lymphknoten der Tumordrainage erfaßt ohne die Komplikationshäufung bei nicht relevanter Überlebensratensteigerung durch Supraradikale Operationen (W. Donegan 1972).
1939 beschrieb Hutchins eine Modifikation der Radikalen Mastektomie, bei der durch anteriore Verlagerung des Musculus latissimus dorsi nach Radikaler Mastektomie

1. Eine leichtere Wundschließung ohne Hauttransplantat,

2. Schutz durch eine Muskelschicht zwischen Pleura und Haut bei Resektion des Mammaria interna-Lymphstranges,
3. Verbesserte kosmetische Erscheinung,
4. Mobile Haut über der anterioren Brustwand, sowie bei üblicher Schonung des thorakodorsalen Nerven- und Gefäßbündels, wie des Nervus thoracicus longus,
5. eine Verhinderung des Lymphödems des Armes zu erreichen ist (O. Brantigan 1974).

4. 2 Supraradikale Mastektomie

Aus den Krankengeschichten Halsteds geht außerdem hervor, daß seine Studien nach heutiger Systematik sehr späte Tumorstadien enthalten: einen Fall mit 8 x 7 cm Läsion = T_4 benennt er als "kleinen infiltrierenden Scirrhus mit Metastasen in die Axilla". Für den obenerwähnten Fall von Tumorstadium T_4 schreitet auch Halsted von seiner Technik weiter, entsprechend der zeitgemäßen Lehrmeinung, zur Erweiterten oder Supraradikalen Mastektomie. Sie wurde 1948 von Margottini in moderner Fassung vorgeschlagen, bei der sich an die

En-bloc-Resektion der ganzen Mamma mit beiden pectoralen Muskeln
und die Axilla-Dissektion,
je nach Lokalisation, die Resektion des Parasternalen Mammaria interna Lymphstranges
oder bzw. und die Dissektion der Infraclavicularen und der Supraclavicularen Gruben anschließt,

was im oben erwähnten Halsted'schen Fall geschah (R. Yonemoto et al. 1973). Lavigne's weniger mutilierende Technik der Lymphstrangentfernung durch Herausziehen durch den ersten bis dritten Intercostalraum, erlaubt eine systematische histologische Untersuchung, die einer Biopsie sowie der stärker eingreifenden chirurgischen Maßnahme überlegen ist (J. Lavigne et C. Desaive 1972).

5. Infragestellung der Lymphknotenbehandlung

Die Häufigkeit des Mammaria interna Lymphstrangbefalls wird beeinflußt von der Lokalisation und Größe des Primärtumors innerhalb der Brustdrüse und vom gleichzeitigen metastatischen Befall der axillären Lymphbahnen (S. Kholdin 1972, H. Kuttig et al. 1972).

Tabelle 4. (nach H. Kuttig et al. 1972)
Häufigkeit des Mammaria interna Lymphstrangbefalls

Autor	Häufigkeit			Tumorlokalisation		
	insgesamt	parasternal + axillär	parasternal allein	med.	zentr.	lat.
Haagensen	32,5%			28,7%	43,0%	17,1%
Denoix	30,2%	27,6%	2,6%	keine Bevorzugung		
Smulders et Smets	36,5%					
Handley		35,0%		31,0%	47,0%	16,0%
Margottini et Bucalossi		20,9%	1,8%			
Andreassen			5,2%			
Veronesi	25,4%	20,3%	5,1%			
Caceres	19,3%	16,0%	3,0%			
Dahl-Iversen	16,8%	13,7%	3,1%			
Handley	27,2%	19,0%	8,0%			
T_{1-2} N_{0-1} M_0						

Tabelle 5. (nach C. Haagensen 1971)
Abhängigkeit des Mammaria interna Lymphstrangbefalls von der Tumorgröße

cm	0 - 3	3 - 5	5 - 8	8 und mehr
%	16,3	20,1	39,4	57,2

5. 1 Wert der Supraradikalität: Mammaria interna-Lymphstrang-Behandlung.

Seit dieser Zeit berichteten Urban, Caceres, Veronesi über Fälle, die supraradikal mit Entfernung der Mammaria interna-Lymphknoten behandelt wurden. Im Vergleich zur Radikalen Mastektomie zeigte die 5-Jahres-Überlebensrate keine signifikante Verbesserung (H.Bloom 1973). Dagegen war sie noch stärker behaftet mit den unangenehmen Komplikationen aller radikalen Operationen:

52,6% Serombildung,
26,3% Nekrose,
10,5% Nervdurchtrennung,
36,8% Lymphödem des Armes bis zum Bild des Stewart-Trewes-Syndroms (C. Say et W. Donegan 1974).

Livingston zieht den weniger auftretenden postoperativen Komplikationen bei konservierenden Operationen dagegen die signifikant kleinere Lokalrezidivrate (7,7%) vor. Die Supraradikale Mastektomie ist verbunden mit einer krebsfreien 10-Jahres-Überlebensrate von 60%, gegenüber der Radikalen Mastektomie mit 53% und der Simplen Mastektomie mit Radiatio mit 45% (S. Livingston et M. Arlen 1974).

Je größer der Tumor bzw. je später das Tumorstadium, desto weniger radikal sollte nach Livingston's Ansicht die Operation sein. Es gibt auch dafür Ausnahmen, nämlich: bei Lokalrezidiven bzw. starkem Lymphödem von der Exartikulationsamputation des Armes bis zur Radikalen Transthorakalen Forequarter Amputation in ausgewählten Fällen (B. Körlof et al. 1973, F. Wurlitzer 1973). Von Hirsch wurde bei fortgeschrittenen oder rezidivierenden ulcerierenden Carcinomen auch als "ästhetische Palliativoperation" die Anwendung Kryochirurgischer Methoden vorgeschlagen (H. Hirsch 1972). In der Mehrzahl tritt aber beim schon metastasierten Carcinom die operative Therapie zurück, zugunsten der Adjuvantien, wie: Radiatio, Hormone, Zytostatika entsprechend dem Status der Krankheit sowie dem Zustand der Patientin (G. Crile

Sept. 1973, H. Schmidt-Hermes et N. Schmidt 1973).

5. 2 Neue Aspekte der Lymphknotenbiologie

Mehr als 75 Jahre lang basierten die beim Mammma-Carcinom verwandten chirurgischen Maßnahmen fast vollständig auf anatomischen Erwägungen. Dagegen kann die sich heute mehr und mehr durchsetzende Ansicht inbezug auf frühe Krebsaussaat ohne kontinuierlich verlaufende Fernmetastasierung nicht auf dem gleichen chirurgischen Konzept wie dem von Halsted beharren. Hierfür interessant ist der von B. Fisher et al. 1973 beobachtete Unterschied inbezug auf ^{3}H-Thymidinaufnahme in den apikalen axillären Lymphknoten (33%) zu den kaudalen Lymphknoten (62%), entsprechend der immunologischen Aktivität. Diese Beobachtung veranlaßte ihn, die apikalen axillären Lymphknoten in prognostischer Hinsicht nicht zu den regionalen, sondern den distanten Lymphknoten zu zählen, wie den supraclavicularen, cervicalen, kontralateral-axillären (B. Fisher et al. 1974).

1860 bezeichnete Virchow die Lymphknoten als effektive Schranken gegenüber bestimmten Partikeln, wie Bakterien, Viren und Erythrozyten. Diese Ansicht wurde ohne Überprüfung auf Tumorzellen übertragen. B. Fisher et al. konnten dagegen 1972 diese Barrierenfunktion der Lymphknoten gegenüber Tumorzellen nicht beobachten. Vielmehr fanden sie, daß die Mehrzahl der Tumorzellen, die in einen Lymphknoten gelangten, keine permanente Ansiedlung erreichten. Ebenso konnten sie zeigen, daß nicht nur eine Dissemination von Tumorzellen vom Lymphsystem in die Blutbahn möglich ist, sondern genauso in umgekehrter Richtung aus dem Blut in die Lymphbahn. Auf der Suche nach immunologischen Faktoren fanden sie, in vitro wie in vivo, Bestätigung für die tumorzellzerstörenden Eigenschaften sensibilisierter Lymphozyten von Immunabwehrknoten. Bei Untersuchungen an Tumorzellpopulationen konnten außerdem zwei Zellarten festgestellt werden, Proliferierende und Nicht-Prolife-

rierende, wobei letztere permanent nicht replizierbar oder potentiell proliferativ sein können (B. Fisher 1972).

5. 3 Fraglicher prognostischer Wert des Lymphknotenstatus

Als Konsequenz aus diesen neuen Ergebnissen ist es für Fisher unrealistisch, negativen Lymphknotenbefall als Indikativ für eine Tumorentfernung vor lymphatischer Dissemination zu betrachten. Obwohl dies zutreffen kann, ist es genauso möglich, daß:

1. Tumorzellen Lymphknoten ungehindert passieren können,
2. oder nicht proliferiernde Zellen waren, die zerstört werden konnten,
3. oder die potentiell proliferierend noch im Ruhestadium liegen.

Ähnliches gilt auch für den positiven Lymphknotenbefall. Dieser kann als Zeichen dafür gelten, daß disseminierte Tumorzellen, bei denen ein Anwachsen durch "intrinsic factors" der Zellen bzw. des Organismus möglich ist, ebenso dazu fähig sind, Metastasen in anderen Körperregionen zu entwickeln. Dagegen kann negativer Lymphknotenbefall, diejenige Konstitution mit erhöhter Abwehrkraft kennzeichnen, bei der neben einer Prävention des Befalls von Lymphknoten ebenfalls ein Auftreten von Metastasen an einem anderen Ort verhindert wird.

5. 4 Konsequenz: Therapieänderung?

Die Tatsache, daß, wie Dahl-Iversen seine Methode der Dissektion der Lymphknoten entlang des Mammaria interna-Stranges aufgab, auch Haagensen die lange von ihm befürwortete Biopsie solcher Lymphknoten unterließ, mag ein Hinweis darauf sein, daß sie zu ähnlichen Ergebnissen wie Fisher gelangten. Haagensen's Begründung für die Änderung seiner Ansicht:

"Mit unserer früheren Politik der Mammaria interna-Biopsie mögen wir eine gute Anzahl dortiger Metastasen übersehen

haben, denn wir wandten unsere Biopsie nicht in einem grossen Prozentsatz unserer Patienten an. Der zweite mögliche Grund, warum unser neues Vorgehen bessere Resultate ergeben mag, ist, daß wir die Erkrankung mit unserer Mammaria interna-Biopsie disseminiert haben könnten."

Dagegen gelten diese Vorbehalte einer Dissemination bei Dissektion der kleinen Lymphknoten und winzigen Lymphbahnen im fetten Gewebe dieser Gegend nicht bei einer En-bloc-Resektion der Mammaria interna-Lymphknoten wie sie Urban, Sugarbaker und andere anwenden (T. Anglem et R. Leber 1972).

6. Tumorimmunologie und Lymphknotenbehandlung

Ist die Deutung des Lymphknotenbefalls für die immunologische Abwehrsituation schwierig, so ist die Einordnung der Tumorindikatoren noch schwerer.

6. 1 Sensitive Tumorindikator-Tests

Cochran et al. machten eine Studie zur zellulär induzierten Immunität tumorgebundener Antikörper. Darin zeigten sie mit dem Leukozyten-Migrations-Inhibitions-Test (nach George et Vaughn 1962) als sensible "in vitro-Messung" die in vivo bestehende Abwehrschwäche (nach Ferraresi et al. 1969) bei Mamma-Carcinom-Patientinnen. Mit dieser Methode konnten sie gegen eine Kontrollgruppe mit benignen Mammatumoren bei den Carcinom-Patientinnen (Differenz $p < 0,01$ χ^2-Test) eine signifikante Inhibition der präoperativ (mit 62%-75% gegen 28%) bestehenden Hypersensivität nachweisen. Bei allen Patientinnen war eine Simple Mastektomie von gleicher Operationsdauer mit gleicher Prämedikation gemacht wurde. Die Differenz der Inhibition war bis zu 6 Tage postoperativ vorhanden und kehrte nach 6-22 Tagen zu der präoperativen Signifikanz zurück (A. Cochran et al. 1972).

Der Mechanismus der immunologischen Depression ist unbekannt.

Da der Effekt in allen Patienten auftrat, kann eine Zeitabhängigkeit nicht hergestellt werden. Dagegen sollten eine reversible Interferenz anästhetischer Medikation mit Lymphozyten (Nunn et al. 1970), sowie postoperativer Variationen der Nebennierenrinden-Funktion mit der immunsuppressiven Wirkung der Corticosteroide bedacht werden. Trotz unbekannter Mechanismen ist der zeitliche Ausfall spezifisch anticanceröser Immunabwehr relevant und kann zur Etablierung "sofort-aggressiver" oder langsam wachsender latenter Metastasen dienen. Durch Weiterverfolgen dieser Studien können operative Sequenzmethoden mit einem Intervall von 10-14 Tagen zwischen Primärtumor-Excision und Resektion metastatischer Lymphknoten interessant werden (W. Bond 1972, G. Kammer et K. Brunner, Teil I Nov. 1972).
Black et Leis zeigten 1973 mit der Skin-Window-Procedure in vivo eine zelluläre Antwort auf autologes Mamma-Carcinom-Gewebe (M. Black et H. Leis 1973).
Chu et Nemoto dagegen gelang es 1973 nicht, wie für gastro-intestinale Tumore, eine Prognose durch Bestimmung des Carcino-Embryonic-Antigen-Spiegels (CEA) bei Mamma-Carcinom zu ermöglichen (T. Chu et T. Nemoto 1973). Jedoch sind hinsichtlich der Prognose und der Individualisation der Therapie und Nachsorge gut verwertbar der obige Skin-Window- und der Migrations-Inhibitions-Test, als Indikatoren der zellulären Hypersensivität. Diese Hypersensivität korrelliert mit dem Tumorstadium, der Sinus-Histiocytose-Reaktion im Lymphknoten (prognostisch umstritten) und der basophilen Leukozytenzahl (K. Smolak et al. 1973, B. Fisher et al. 1974).

6. 2 Klinische Studien mit unterschiedlicher Lymphknotentherapie

Die biologischen Zusammenhänge der anatomischen Gegebenheiten müssen in der Therapie berücksichtigt werden. Radikale Chirur-

gie mit Lymphknoten-Dissektion und zusätzlicher Radiotherapie, die schon für sich allein stark immunsuppressiv wirksam ist, können verantwortlich gemacht werden für eine Zerstörung der humoralen und zellulären Immunabwehr des Körpers. Immunologische Veränderungen in Lymphozyten, die so wichtig für die Triggerung der Tumorzelldestruktion und die tumorgerichtete Körperresistenz sind, zeigten eine Abnahme nach Radiotherapie wegen Mamma-Carcinom (N. Louros et al. 1973).
Radikale Mastektomie erhöht die Lymphozytenanzahl im peripheren Blut, während Radiotherapie eine Lymphopenie für wenigstens 6 Monate bewirkt.
Nach McCredie zeigen die immunologisch wichtigen T-Zellen (T = Thymus) nach Radiotherapie wie Operation eine Populationszunahme. Sie können daher zur Prognose beim Mamma-Carcinom nicht herangezogen werden. Werden schnelle Elektronen statt Gammastrahlen von ^{60}Co benutzt, so ist mit noch weniger schädigender Knochenmarksdepression zu rechnen, damit einem Effekt auf die kurzlebigen B-Zellen (B= blood-born).
Whittaker et al. konnten berichten, daß bei bestrahlten Mamma-Carcinom-Patientinnen ein Serumfaktor nachweisbar war, der normale Immunantworten negativ veränderte.
Obwohl bei den T-Zellen eine Immunabwehrschwäche nicht nachweisbar war, bleibt die Möglichkeit der Schädigung anderer Zellen oder die Modifikation von Serumfaktoren, die zu verminderter Tumorresistenz führen (McCredie,J., et al. 1973).
So fanden K.K.Meyer et al. eine signifikante (p= 0,001) Rezidivhäufigkeit nach Mastektomie und Nachbestrahlung der axillären Metastasen bei Frauen, deren Immunglobulin A-Wert unter 200 mg/ 100 ml lag und deren Lymphozytenzahl weniger als 1.500 / mm^3 betrug, im Vergleich zu hohen IgA-Werten bei Tumorfreiheit. Bei nicht nachbestrahlten Patientinnen war keine signifikante Korrelation festzustellen. Das beweist die starke Beeinträchtigung des Immunsystems durch Radiatio, die für Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen bei IgA-Werten unter

200 mg/100 ml kontraindiziert ist, während sie bei denen mit IgA-Wert über 300 mg/100 ml präoperativ gerade zur Rezidivverhinderung indiziert ist (K. Meyer et al. 1973).
Die aus diesen Theorien sich ableitende augenblickliche Streitfrage behandelt die richtige Therapie der axillären Lymphknoten bei primären Mammacarcinomen: Beeinflußt die Entfernung der axillären Lymphknoten das Ergebnis der Therapie (H.Bloom 1973, J. Benfield 1973). Zu dieser Frage wird in der prospektiven NSBP-Studie (National Surgical Breast Project), die seit 1973 läuft, die Radikale Mastektomie mit der Totalen (Simplen) Mastektomie (Definition siehe unten) verglichen. Frauen mit klinisch negativem Lymphknotenbefall beim präoperativen Untersuchungsbefund werden entweder mit Totaler Mastektomie allein, oder mit Totaler Mastektomie plus Radiatio, oder mit Radikaler Mastektomie behandelt. Ist der Lymphknotenbefall klinisch positiv, so werden entweder Radikale Mastektomie, oder Totale Mastektomie gefolgt von Radiatio angewandt.

Mit der gleichen Frage beschäftigen sich, neben dem klinischen kontrollierten Untersuchungsprojekt der obengenannten Gruppe, außerdem das International Reference Center for Breast Cancer der WHO (Aufstellung äquivalenter Patientengruppen, gebunden an ein rigoroses klinisches Protokoll mit zufälliger Zusammenstellung der Patientengruppen mit unterschiedlicher Therapie) und das King's College Hospital (Studie über Präservation der axillären Lymphknoten).
Das Ergebnis kann wahrscheinlich keine, für alle Fälle gültige, Therapie sein, sondern eine Orientierung an den individuellen Gegebenheiten des Tumors und der Patientin. Die laufenden klinischen Versuche forschen nach der eingeschränktesten chirurgischen Methode, die notwendig ist, um einerseits eine Langzeit-Sicherheit und andererseits eine erfolgreiche Kontrolle des Mamma Carcinoms zu erreichen. Ein Minimum von Verstümmelung sollte einhergehen mit Überlebenszeitverlängerung, Rezidivfreiheit und befriedigenden kosmetischen und funktionellen Resultaten.

7. Folgerung aus der Theorieänderung: Konservierende Operationsmethoden

Die durch diese Theorien entstandenen eingeschränkteren Operationsverfahren beinhalten vorerst immer noch die Entfernung der ganzen Brust.

7. 1 Modifizierte Radikale Mastektomie: Form a, b

So bevorzugt Auchincloss die Modifizierte Radikale Mastektomie, anwendbar bei den meisten operablen Mamma-Carcinomen (A. Montoro 1973, C. McBride 1972). Diese Operation sieht eine vollständige Entfernung der ganzen Mamma vor, sowie in der

Modifikation a) (nach Cady, Auchincloss, Madden, McBride)
Eine inkomplette Axilladissektion (Resektion der durch Muskelretraktion leicht erreichbaren axillären Lymphknoten)
und eine Entfernung der Fascia pectoralis (unter Erhaltung beider pectoralen Muskeln);

gegenüber

Modifikation b) (nach Patey)
Eine komplette Dissektion der Axilla,
eine Resektion der Fascia pectoralis
und zusätzlich eine Resektion des Musculus pectoralis minor.

(W. Donegan 1972, B. Cady 1973) Daß bei dieser Methode besonders die apikalen axillären Lymphknoten hinter dem Musculus pectoralis nicht erreicht werden können, somit auch der histologischen Diagnose entgehen, ist klar (A. Hultborn et al. 1974).
Auchincloss demonstrierte, daß bei Frauen mit positivem Lymphknotenbefall, die 10 oder mehr Jahre nach Radikaler Mastektomie überlebten, zumeist 4 oder weniger Lymphknoten befallen waren. Mit wenigen Ausnahmen, waren diese in den unteren

zwei Dritteln der Axilla lokalisiert. Nur etwa 2 % der Patientinnen würden also potientiell von der kompletten Axilla-Dissektion profitieren. Allerdings wird jeder Chirurg die M. pectorales ganz oder zum Teil mitentfernen, sobald ein operabler Tumor in der Nähe der Fascia pectoralis liegt oder an ihr fixiert ist.

Die, sich nach individuellen Gegebenheiten richtende, Modifizierte Radikale Mastektomie ist die einzige von den eingeschränkteren Operationsmodi, die regelmäßig die Chance hat, wenigstens die häufigstbefallenen Lymphknoten zu entfernen und damit überhaupt erst die Möglichkeit der objektiven Feststellung eines Befalls gibt. Immer noch muß mit einer 25 %igen Fehlerquote für die klinische oder nur bioptische Diagnose der Lymphknotenmetastasen gerechnet werden (H.Bloom 1973).

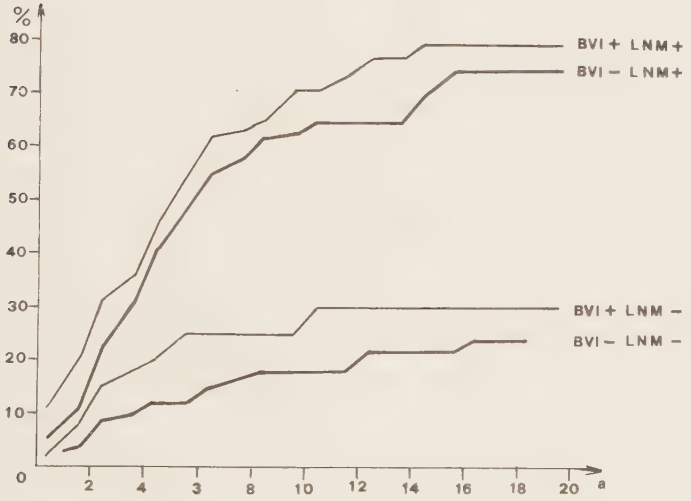
Die prognostisch wichtige Kenntnis des Lymphknotenbefalls (LNM) untersuchten Ruiz et al. in Korrelation zur metastatischen Blutgefäßinvasion (BVI). Sie fanden, daß LNM prognostisch signifikant für die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate ist. Dagegen konnten sie allerdings keine Korrelation zwischen BVI und LNM feststellen. BVI allein ist für die 5-Jahre-Überlebensrate signifikant, während beide, BVI und LNM, zusammen kumulativ wirken. Der Effekt von BVI auf die Mortalitätsrate ist auf Abb. 2, Seite 33, deutlich erkennbar (U.Ruiz et al. 1973).

Aus Rücksicht auf eine LNM kombiniert McBride die Modifizierte Radikale oder Erweiterte Totale Mastektomie (Erklärung siehe unter Punkt 7.2) mit Radiatio. Damit erreicht er eine Therapie der, notwendigerweise zurückgebliebenen, Lymphknoten hinter den M. pectorales und denen in der Apex axillae. Er empfiehlt diese modifizierten Operationsformen nicht nur für frühe Stadien sondern auch für späte, um die Überlebensphase für die Patientinnen lebenswerter zu gestalten (C.McBride 1972).

Es ist auffällig, daß in der Literatur viel häufiger die

extremen, gegensätzlichen, operativen Methoden diskutiert werden als die an sich sehr akzeptablen des Mittelmaßes.

Abb. 2, (nach U.Ruiz et al. 1973)
Effekt von BVI und LNM auf die Mortalität in Prozent



7. 2 Simple bzw. Totale Mastektomie

Eine noch eingeschränktere Operationsform ist die Simple Mastektomie, heute häufiger Totale Mastektomie genannt. Das bedeutet :

eine Entfernung allen Brustdrüsengewebes,
für gewöhnlich unter Mitnahme der Fascia pectoralis,
aber Belassung beider pectoraler Muskeln und der intakten Axilla.

Manche Chirurgen tendieren aber hier mehr zur Modifizierten Radikalen Mastektomie hin, indem sie die "leicht-erreichba-

ren" Lymphknoten nicht entfernen. Die von ihnen als Totale Mastektomie bezeichnete Operation gehört an sich definitionsgemäß nicht in diese Gruppe, sondern ist die Erweiterte Totale Mastektomie (L.Cady 1973).

Die Simple Mastektomie kombiniert mit Radiatio wird, bei Anwendung im frühen Zervikom-Stadium, von mehreren Autoren der Radikalen Mastektomie gleichwertig dargestellt (F.Mowers et al.Weis 1971, B.Murley 1971). So berichten Madden, Bennett et al. vom Groote-Schaum-Hospital über eine kontrollierte Studie, die seit 1960 läuft. Beim Vergleich der Simplen Mastektomie ohne Radiatio mit der Radikalen Mastektomie fällt die hohe Rate der Lymphknoten-Metastasen von 9,5 % bei der Simplen gegenüber 3 % bei der Radikalen Operation auf. Die Narbenrezidive zeigen die gleiche Häufigkeitsverteilung mit 13,7 % Simple gegen 2,1 % Radikale (M. P.Heilman et al. 1972).

In einer retrospektiven Studie berichteten Bailey et al., bei einer Beobachtungszeit von 5 Jahren, über Ergebnisse der Lokalen Exzision (Erklärung siehe unter Punkt 5.1) mit Radiatio gegenüber der Simplen Mastektomie mit Radiatio. Ihre Lokalrezidivquote betrug bei der Lokalen Exzision 16 % gegenüber 2 % bei der Simplen Mastektomie (M.Bailey et al. 1973).

Miller machte eine 11-Jahres-Studie der Patientinnen, die allein eine Simple Mastektomie erhielten. Er konnte für "Columbia Clinical Stage A" 30 Stage A nur eine Überlebensrate von 41 % nachweisen und nur 16 % für "CC Stage B".

Adde et Johansen berichten eine Steigerung der 11-Jahre-Überlebensrate, wenn die Simple Mastektomie mit Radiatio kombiniert wurde, "CC Stage A" 51 % und "CC Stage B" 32 %.

Petersen konnte bei Lumpektomie (Erklärung siehe unter 5.1) mit Radiatio für das Internationale TNM-Stadium I nur eine 11-Jahre-Überlebensrate von 44 % nachweisen.

Bei Interpretierung der obigen Studienergebnisse, fällt es schwer, die Gleichwertigkeit der simplen Operationen mit

den radikaleren Formen zu akzeptieren. So bezeichnet Haagensen die Anwendung der Simplen Mastektomie, sowie der Lumpektomie, bei dem heutigen Wissensstand über die Pathologie des Carcinoms, als "Rückfall in die Zeiten Paget's" (C.Haagensen 1973).

7. 3 Subkutane Mastektomie

Eine weitere umstrittene Operationsform, allerdings mit besserem kosmetischen Ergebnis, ist die Subkutane Mastektomie. Sie ist :

eine "totale glanduläre Resektion",

welche vorerst für benigne Tumoren vorgesehen war. Heute wird sie auch bei Cystosarkoma phylloides, Riesenadenofibromata und kleinen zentralen Carcinomen angewandt. Es darf sich nur um lobuläre Carcinoma in situ handeln aber nicht um ihre invasiven Formen (B.Freeman März 1973, April 1973, A.Picaud et al. 1972, F.Inglis et R.Midgley 1974, S.Theogaraj 1973).
Hier wird der Vorwurf laut, daß dabei nie vollständig alles Brustdrüsengewebe entfernt werden könne, und somit fahrlässig, potentiell canceröses Gewebe belassen wird. Eine eventuelle Heilungschance wird dadurch einem dubiösen kosmetischen Vorteil geopfert (L.Goldman et R.Goldwyn 1973).
Der kosmetische Vorteil ist hier allerdings gegenüber allen anderen Operationsverfahren bei weitem am größten. Bei erhaltener Mamille und Rekonstruktion mit einer "teardrop"-Prothese ist sogar ein "true touch-feeling" möglich. Mag diese Operationsmethode, gerade im Hinblick auf Rehabilitation und psychische Führung der Carcinom-Patientinnen, auch faszinierend sein, so sollte die objektive Überprüfung in prospektiven Studien doch nicht vernachlässigt werden (Kommentare zu B.Freeman März,Apr.1973 von R.Hutter, G.Crile, R.Snyderman 1973).
Im Gegensatz dazu ist für eine Patientin, deren Carcinom

das Risiko der Bilateralität trägt, die Subkutane Mastektomie mit Rekonstruktion eine adäquate Behandlungsform der kontralateralen Mamma.
Die gleiche Gültigkeit der Anwendung besitzt die Rekonstruktion nach Radikalen Operationsformen. Hierbei muß ein carcinomfreies Intervall abgewartet werden, daß sich in der Dauer nach dem TNM-Stadium richtet (B.Freeman Apr. 1973).

8. Weniger als eine Mastektomie ?

Wie die ebengenannten, bedürfen auch die folgenden operativen Therapien der Überprüfung.

8. 1 Brusterhaltende Operationen: Lumpektomie, Weite Totalexzision, Tylektomie, Teilmastektomie.

Sie beinhalten alle weniger als eine Mastektomie und sind bezeichnet mit Lumpektomie, Weiter Totalexzision, Tylektomie und Teilmastektomie (T.Anglem versus G.Crile 1974, G. Crile et al. Jun. 1973, T.Greco 1972, J.Lavigne et al. 1973, J.Shah et al. 1973). In jedem Fall wird hierbei:

> der Tumor mit einer jeweils variierenden Menge, zwischen einem Viertel bis Drittel, des umgebenden Brustdrüsengewebes entfernt

und nicht nur entsprechend einer Lokalen Exzision oder Enukleation ausgelöst (H.Leis Aug. 1973).
Bei peripher lokalisierten, kleinen klinisch Stadium I-Tumoren, mit klinisch nicht nachweisbaren Metastasen, erklären einige Chirurgen weitere Maßnahmen für überflüssig (C. Toker Jan. 1973). Andere befürworten eine postoperative Radiatio der Axilla, der Supraclavicular-Gegend, der Brustwand und des Gebietes der parasternalen Lymphknoten (R. Poisson 1973). Ist die befallene Brust groß, mag die Entstellung durch diese Maßnahmen klein sein. Die Entstellung ist aber um so gravierender, je größer das Mißverhältnis

zwischen Brustgröße und Läsion ist, und hat dann einer Entfernung der ganzen Brust kaum noch etwas voraus. Dazu verändert die Radiatio das subkutane Gewebe meistens zu einer derben, manchmal aber auch "wabbligen" Masse (B.Fisher Mai 1973).

Lavigne berichtete in einer Studie (zwei Serien :1923-1953 und 1953-1967) über die 10-Jahre-Überlebensraten. Er verglich einerseits die Radikale Mastektomie allein, andererseits die Radikale Mastektomie plus Radiatio mit einer Lumpektomie plus Radiatio. Nach den Ergebnissen befürwortet er, für günstige Fälle (TNM-Stadium I,IIa,IIb), die Weite Totalexzision mit nachfolgender Radiatio (J.Lavigne et J.Closon 1972).

Tabelle 6. (nach J.Lavigne et J.Closon 1972)
10-Jahre-Überlebensraten bei drei verschiedenen Therapien

Therapie	10-Jahre-Überlebensquote			
	1.Serie (1923-1953)		2.Serie (1953-1967)	
	Total	TNM I+IIa+IIb	Total	TNM I+IIa+IIb
Radikale Mastektomie	18%	53%	23%	85%
Radikale Mastektomie + Radiatio	48%	88%	34%	84%
Lumpektomie + Radiatio	46%	92%	41%	89%

Die Hilfe, die einem Teil der Patientinnen durch eine radikale Maßnahme zuteil wird, richtet bei den übrigen zwar keinen Schaden an, ist aber unnötig. Zieht man eine konservativere Maßnahme vor, steht man dagegen in der Gefahr, bei einigen Patinentinnen canceröses Gewebe zurückzulassen. Beide therapeutischen Vorgehen deuten dieses Problem klar als eine Frage der Selektion und der präzisen Definition der Patientengruppen (B.Fisher Sep. 1973, F.Barrett et J. Gramlich 1973).

8. 2 Klinische Studien

In den folgenden Studien wurden die verschiedenen konservierenden Operationsmethoden untersucht.
McWhirter, Crile, Keynes befürworten stark die Totale Mastektomie mit oder ohne Nachbestrahlung, als die Therapie der Wahl für Mamma-Carcinom im Frühstadium. Doch wie Anglem und Leber zeigen, wurden dadurch die Überlebensraten nicht verbessert (G.Crile Nov. 1973, T.Anglem et R.Leber 1972, T. Anglem et R.Leber 1973).
Kaae et Johansen berichteten in einer prospektiven Studie über alle Mamma-Carcinom-Fälle seit 1951 aus dem Radium Zentrum in Kopenhagen. Zwei Gruppen mit unterschiedlicher Therapie wurden ohne Auswahlverfahren aufgeteilt. Die eine Gruppe wurde operativ mit einer Totalen Mastektomie nach McWhirter mit Nachbestrahlung versorgt. Die andere Gruppe erhielt eine Erweiterte Radikale Mastektomie unter Mitnahme der Mammaria interna-, nach Dahl-Iversen, sowie der Supraclavicular-Lymphknoten, aber ohne Radiotherapie. Die entsprechenden 10-Jahre-Überlebensraten erwiesen eine Favorisierung der Erweiterten Radikalen Gruppe trotz dieser stark differierenden Behandlungstechniken.
In einer weiteren klinischen Untersuchungsreihe verglichen Brinkley et Haybittle bei Patienten mit Mamma-Carcinom im II. klinischen Stadium die Radikale Mastektomie mit der Totalen. Beide Gruppen erhielten postoperative Radiotherapie. Hier verliefen die 10-Jahre-Langzeitresultate fast parallel und zeigten keine besonderen Unterschiede, weder bezüglich der Überlebensraten noch der Rezidivhäufigkeit. Dagegen zeigten sie aber eindeutig im I. Stadium nach 5 Jahren eine Überlebensrate von 85,7% (Totale) gegenüber 73,3% (Radikale), die sich bei der 15-Jahre-Überlebenszeit klar zugunsten der Radikalen Mastektomie mit 50% gegenüber 36,8% bei der Totalen Mastektomie verlagerte (T.Anglem et R.Le-

ber 1972).

Schon 1954 formulierte McKinnon sehr treffend:

> "Das Unvermögen, durch früheinsetzende Behandlung die Mortalität zu senken,zeigt, daß die Fernmetastasen-Aussaat stattfindet, bevor ein Eingreifen möglich ist".

Dies veranlaßte, daß sich neben ihm Mustakallio, Porritt, Peters, Wise, Park et Lees, Taylor, Crile, Atkins und andere voll für minimale chirurgische Maßnahmen einsetzten, die bei noch lokalisiertem Mamma-Carcinom in der Effektivität der Radikalen Mastektomie gleichkommen sollen (C.Magarey Teil I Sep. 1972).

Sir Hedley Atkins vom Guy's Hospital London berichtete über seine Studie an über-50-jährigen Patientinnen, die er von 1961 bis 1971 entweder mit der Radikalen Mastektomie oder einer Weiten Totalexzision, im Frühstadium, behandelte. Bei Frauen im Stadium I (klinisch negativer axillärer Lymphknotenbefall) war die Überlebensrate nach 5 Jahren der nach 10 Jahren ähnlich, trotz der sehr unterschiedlichen Therapie. Bei Frauen im Stadium II (klinisch positiver axillärer Lymphknotenbefall) war die Überlebensrate nach 5 Jahren ähnlich, dagegen fiel sie nach 10 Jahren zugunsten der Radikalen Mastektomie aus (unsigniert 1972, Editorial 1972).

Vera Peters zeigte in ihrer retrospektiven Studie von 1935-1960 beim Vergleich von 4 unterschiedlichen Therapien, daß für die Mamma-Carcinom-Stadien I und II,zusammengenommen, dabei keine unterschiedlichen Überlebensraten zu finden sind.

8. 3 Kritik an diesen Studien

Nicht zu unterschätzen ist B. Fisher's, Murley's sowie Anderson's berechtigte Kritik an den vorgenannten Studien wegen Inkorrektheit der Darstellung, der fehlerhaften bis fehlenden Daten, die zwangsläufig zu falschen Ergebnissen

führen mußten. Eine kritiklose Übernahme, ohne Überprüfung der gefolgerten Schlüsse, ist unverantwortlich (B. Fisher Mai 1973, R. Murley 1972, J. Anderson 1973).
In gleicher Weise gilt die kritische Analyse durch Anglem et Leber, die einen interessanten Überlebenszeitvergleich der verschiedenen Studien darlegen (T. Anglem et R. Leber 1972 und 1973).

Tabelle 7. (nach T. Anglem et R. Leber 1972)
10-Jahres-Überlebensraten bei verschiedenen Therapieformen (Columbia-Clinical-Classification)

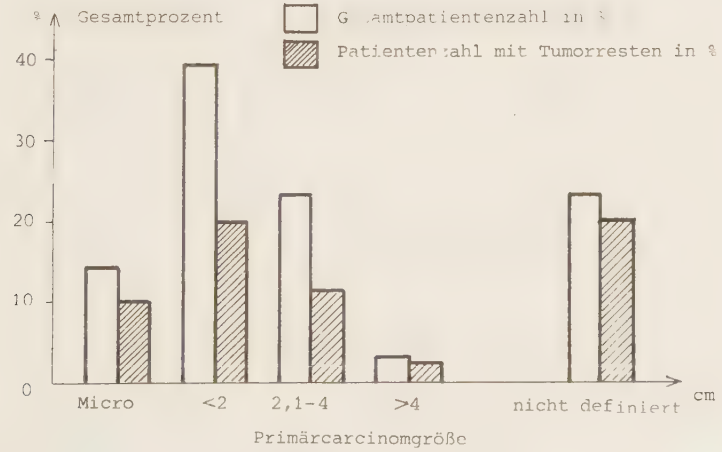
Autor	Therapie	Anteil an CCC-A-Fällen	10-Jahres-Überlebenszeit CCC-A	CCC-A+B+C
Miller	Totale Mastektomie	70%	40%	35%
Kaae et Johansen	Totale Mastektomie (nach McWhirter)	81%	50%	43%
Butcher	Radikale Mastektomie	54%	56%	44%
Haagensen et Cooley	Radikale Mastektomie	63%	70%	55%
Handley et Thackray	Modifizierte Radikale Mastektomie (n.Patey)	54%	61%	50%
Williams et Stone	Modifizierte Radikale Mastektomie mit Axilla-Dissektion	48%	59%	49%

8. 4 Streitpunkte: Rezidivquote, Multizentrik

Auch für die minimale chirurgische Therapie muß Übereinstimmung gefordert werden mit Überlebenszeit-Verlängerung, Rezidivfreiheit und befriedigender kosmetischer und funktioneller Problemlösung. Die Befürwortung der Entfernung der ganzen Brustdrüse sowie der axillären Lymphknoten entspricht dieser Forderung auch für frühe Carcinom-Stadien. Ebenso

berücksichtigt diese Technik das häufige Vorkommen multizentrischer Carcinome (50% nach Qualheim et Gall) in derselben Mamma, wie auch metastatisch-carcinomatöse axilläre Lymphknoten, die durch klinische Untersuchung nicht entdeckt werden können (unsigniert 1972).
Shah et al. unterstreichen mit ihren Untersuchungsergebnissen die Notwendigkeit der Mastektomie. Bei, im Anschluß an eine Lumpektomie gemachten, Mastektomien wurden in 59% in der Mamma zurückgebliebene Tumorreste bzw. Multizentrizität gefunden. Aus Abbildung 3 gehen diese Befunde noch einmal deutlich hervor (J.Shah et al. 1973).

Abb. 3. (nach J. Shah et al. 1973)
Primärcarcinomgröße in Relation zu Tumorresten nach Lumpektomie



Dagegen stellen Gallager et Martin dieser Ansicht entgegen, daß die meisten multizentrischen Foci noch innerhalb der Grenzen einer Weiten Totalexzision des Primärtumors liegen (C.Magarey Teil I Sep. 1972).
Die Rezidivquote nach einer Weiten Totalexzision liegt zwi-

schen 2% und 20% und wird auch mit einer späteren Mastektomie noch erfolgreich behandelt. Außerdem entspricht die Rate für die Carcinom-Bildung in der zweiten Brust - eine von sieben Mastektomie-Patientinnen nach Robbins et Berg - der Rezidivfrequenz in der ersten Brust, wenn sie durch eine Lumpektomie erhalten bleibt.
Wenn also die andere Brust normalerweise erhalten bleibt, kann man nicht aus gleichem Grund den größten Teil der erstbefallenen Brust erhalten ?
Da man weiß, daß die Frau vor einer Mastektomie genauso große Angst hat wie vor dem Carcinom selbst, und diese Tatsache der größte Faktor der Verzögerung eines Therapiebeginns ist, da man außerdem weiß, daß die Therapie im frühesten Stadium die höchsten Heilungs- bzw. Überlebenschancen bietet, warum hält die Mehrzahl der Chirurgen an konventionellen radikalen Operationsmethoden fest ?

9. Derzeit gültiges chirurgisches Konzept: konventionell nicht experimentell

Bis jetzt gilt als chirurgisches Prinzip aber immernoch die Entfernung des ganzen möglicherweise existierenden carcinomatösen Gewebes innerhalb des Rahmens einer einzigen Operation.
Diese Haltung der Mehrzahl der Therapeuten brachte die American Cancer Society in ihrem Policy Statement von 1973 zum Ausdruck (L.McGinnis 1973):

"1. Die vollständige Entfernung der Brustdrüse (meist durch die Radikale oder Modifizierte Radikale Mastektomie) wird empfohlen als chirurgische Behandlung des operablen Mamma-Carcinoms.
2. Für eingeschränktere chirurgische Maßnahmen, die weniger als die gesamte Brustdrüse entfernen, ist noch nicht wissenschaftlich die gleiche Effektivität erwiesen wie für die Mastektomie.

"3. Empfehlungen für die Behandlung von Mamma-Carcinomen sollten vom Arzt, auf einer individuellen Basis beruhend, erst nach sorgfältiger Erwägung gegeben werden, unterstützt durch Anwendung diverser erweiterter Diagnostika. Solche Empfehlungen stehen in Beziehung zu Typ, Größe, Lokalisation und Ausbreitung des Tumors und zu anderen dazugehörigen Faktoren.

4. Die Patientin und ausgewählte Familienmitglieder sollten vollständig und wissenschaftlich-begründet über die vorgeschlagene Operation vom Arzt unterrichtet werden; denn erst aus dieser Handlungsweise resultiert die verläßliche Zustimmung des informierten Patienten.

5. Die American Cancer Society hat sich zur Rehabilitation der Patientinnen nach Mamma-Carcinom-Operationen verpflichtet. Die Gesellschaft hat das Programm "Reach to Recovery" entwickelt. Auf Anfrage der Ärzte werden geschulte Volontäre zu Mastektomie-Patientinnen ins Krankenhaus geschickt. Die Volontäre haben an sich selbst eine Mastektomie durchgemacht und sich entsprechend gut an die neuen Verhältnisse adaptiert. Dieses Programm bringt Information, psychologische, kosmetische und physische Rehabilitation für jeweils eine von zwei Frauen, die in den Vereinigten Staaten mastektomiert wurde. Die Gesellschaft vertritt die Auffassung, daß die meisten der körperlichen und emotionellen Probleme in bezug auf die Mastektomie durch geplantvorgehende Rehabilitation beseitigt werden kann. Dies, plus jede erdenkliche Chance zur Möglichkeit der Heilung, ist das Recht jeder Frau, die von Mamma-Carcinom befallen wird.

6. Die American Cancer Society unterstützt weiterhin die Erforschung der Ätiologie, Erkennung, Diagnose

"und Therapie des Mamma-Carcinoms als eines ihrer höchsten Anliegen. Es ist unser Glaube und Hoffen, daß dem tragischen Los dieser Erkrankung durch Frühdiagnose und früheinsetzende Therapie vorgebeugt werden kann. Wir glauben ebenso, daß die Amerikanerin gut informiert sein sollte über diese medizinischen Belange, um mit Sachverstand diese wichtigen Erwägungen mit ihrem betreffenden Arzt zu besprechen.

7. Abschließend: jede Patientin, die ein Mamma-Carcinom hat oder auch vermutet, daß sie Krebs haben möge, sollte einen Arzt konsultieren, der Fachkenntnisse auf diesem Gebiet besitzt, seinen Rat holen und sich auf seine Beurteilung verlassen in der Wahl einer Therapie für ihre individuelle medizinische Situation."

Inwieweit die praktizierenden Allgemeinchirurgen in der Wahl ihrer Mamma-Carcinom-Therapie von den, in der Literatur besprochenen, klinischen Studien beeinflußt werden, beschreibt Nemoto. 62% der zu 3 Modellfällen (T. äußere Hälfte - 2cm - mobil - N_0, T. innere Hälfte - 2cm - mobil - N_0, T. äußere Hälfte - 2cm - mobil - N.ax.) befragten amerikanischen Chirurgen bevorzugten die Radikale Mastektomie. Die meisten waren für Radiotherapie bei Lymphknotenbefall und gegen sie ohne Befall. 39% waren in allen 3 hypothetischen Fällen gegen eine systemische adjuvante Therapie. Vergleichsweise interessant sind die Antworten der britischen Chirurgen auf die gleichen Fragen: 41% entschieden sich für die Simple Mastektomie kombiniert mit Radiotherapie, 33% für die Modifizierte Radikale und nur 21% für die Radikale Mastektomie (T.Nemoto 1973).

Um den Einfluß der Publikationen kontrollierter Studien auf die sich ändernden Therapieverhalten zu studieren, wären solche Fragebogenaktionen in periodischen Abständen auch für Deutschland sehr interessant.

10. Tumorhistologie und Operationserfolg

Neben der Lokalisation des Tumors und seinem Ausbreitungsgrad bestimmen zu einem gewissen Teil seine histologische Form und sein biologisches Verhalten die Überlebens- und Heilungschancen. Durch bloße Inspektion sind diese, für die Patientin lebenswichtigen, Daten nicht erhältlich. Trotz aller Aufklärung sieht man immer wieder Spätstadien, gerade bei inflamatorischen Tumoren malignen Charakters, die als benigne Mastitis "behandelt" wurden, bis es zu spät war (D. Kaftanciev et al. 1972).
Daß bei inflamatorischen Tumoren die Unterscheidung zwischen maligne und benigne problematisch sein kann, zeigt der Bericht von Ajayi aus Afrika. Wobei dort für das häufige Auftreten benigner inflamatorischer Tumorformen sicher starke socio-ökologische Einflüsse zu berücksichtigen sind (O.Ajayi et O.Adekunle 1973).
Würde bei der Wahl der operativen Methode oder der adjuvanten Therapie die Histologie berücksichtigt, so wären die erzielten Resultate untereinander korrekter vergleichbar. Donegan zeigt, wie irreführend ein Vergleich der Überlebensraten zwischen der Simplen Mastektomie und der Radikalen ist. Die 10-Jahres-Überlebensraten sind nämlich für beide Operationsformen in seiner Studie identisch, ließe man die Histologie außer acht. Zufällig oder nicht, die Chirurgen des EFSCH (Ellis Fischel State Cancer Hospital) hatten die histologisch günstigeren, "benigneren" Carcinome (nach Butcher) mit der Simplen Mastektomie versorgt (W. Donegan 1972).
In Tabelle 8 (siehe Seite 46) ist die Klassifizierung der Mamma-Carcinome nach der Histologie durch Butcher aufgeführt. Für den Therapieerfolg ist außerdem zu bedenken, daß die nicht- bzw. kaum-metastasierenden histologischen Typen seiner Klassifizierung nur 5% aller Mamma-Carcinome ausmachen. Die absolute Mehrheit ist also invasiven metasta-

sierfreudigen Charakters. Bei der Simplen Mastektomie sowie den "weniger als Mastektomie"-Operationen ohne Berücksichtigung der Histologie werden wertvolle Diagnose- und Heilungschancen versäumt. Das infiltrierende lobuläre Carcinom, einschließlich der "in situ"-Formen, macht 10% der Carcinome aus. Bei diesem histologischen Typ betrügen die 5-Jahres-Überlebensrate 70%, die für 10 Jahre 45%. Das infiltrierende Ductus-Carcinom, mit dem medullären, papillären, kolloiden Typ, macht 90% der Gesamt-Carcinom-Fälle aus. Hier betragen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten 73% und 57%. Daneben weiß man, daß gerade das lobuläre-in-situ Carcinom multizentrisch wächst und zusätzlich in 23% bilateral erscheint (bei ductären Typen nur 10-16%) (R.Macauley et M. Mitchinson 1973, J.Giordano et C.Klopp 1973, L.Graber 1973, C.Toker Jan. 1973, R.Ashikari et al. 1973).

Tabelle 8. (nach H.Butcher 1961)
Prognostische Klassifikation nach der Histologie

	Kaum metastasierend - nicht invasiv:
	Intraepithel-Carcinome
	Rein extrazellulare mucinöse oder kolloide Carcinome
	Medulläre Carcinome mit Lymphinfiltration
	Adenocarcinome (Typ I von Hultborn & Törnberg)
	papilläre Carcinome
I I	Infiltrierende Adenocarcinome (TypII von Hultborn & Törnberg)
	Ductäre Carcinome mit Stromainfiltration
	Alle Carcinome, die nicht definitiv Typ I,II oder IV sind
	Undifferenzierte Carcinome (TypIII von Hultborn & Törnberg)
	Blutgefäße invadieren

Toker beschrieb dysplastische klein-zellige Proliferationen

des ductären und lobulären Mammagewebes. Bei den drei Typen stellte er eine Steigerungsrate der sukzessive entstehenden invasiven Carcinome mit steigendem Dysplasie-Grad fest:

Typ I (Dysplasie) 4% invasive Carcinome nach 10 Jahren und 12% nach 15 Jahren.

Typ II (Undeterminiert) 14% nach 10, 25% nach 15 Jahren.

Typ III (In situ-Carcinom) 21% bzw. 45%.

Wobei das entstehende Carcinom histologisch unabhängig in der Zellzugehörigkeit ist (C.Toker Nov. 1973).

Leis betonte die Wichtigkeit der Anwendung histologischer Erkenntnisse. Man sollte für jeden Patienten die optimale Therapie mit der minimalsten Traumatisierung aber dem maximalsten Effekt herausfinden. Um dieses Ziel zu verwirklichen stellte er sechs Basisgruppen auf und ordnete ihnen die jeweils adäquate Therapie zu:

Gruppe I : Patienten mit nicht-invasivem Carcinom, wie lobuläres in situ, Comedo-, Paget's, papilläres, intracystisches Carcinom.
Therapie: Simple Mastektomie.

Gruppe II : Patienten über 70 Jahre, jene mit schwerwiegenden konstitutionellen Erkrankungen und die mit Sarkomen.
Therapie: Simple Mastektomie.

Gruppe III: Patientinnen mit präsymptomatischen invasiven Mamma-Carcinomen, die mit diagnostischen Maßnahmen, wie Mammographie, Thermographie, Xeroradiographie, entdeckt wurden. Trotzdem sie die Größe der klinischen Palpabilität (1cm) nicht erreichen, können sie in die regionalen Lymphknoten metastasieren.
Therapie: Simple Mastektomie mit Axilla-Dissektion.

Gruppe IV : Patienten mit histologischen Carcinomtypen, die trotz Invasivität nicht metastasierfreudig sind, wie kolloides (mucinöses oder gelatinöses), medulläres (circumscriptes) mit Lymphinfiltration, Comedo- mit minimaler Stromainvasion, papilläres Carcinom.
Therapie: Simple Mastektomie mit Axilla-Dissektion.

Gruppe V : Mit Abstand die größte Gruppe - alle anderen invasiven Carcinome.
Therapie: (Auf diese ist die Debatte der Therapie konzentriert) Die gebräuchlichste die Radikale Mastektomie, mehr und mehr verdrängt von der Modifizierten Form, z.B. nach Madden,Handley, oder der Erweiterten Formen, z.B. nach Urban.

Gruppe VI : Patentinnen mit inflamatorischem Carcinom.
Therapie: (Scheint durch chirurgische Maßnahmen verschlechtert zu werden) Radiotherapie kombiniert mit Hormontherapie und bzw. oder Chemotherapie.

Für Tumoren im Stadium III und IV wird die Radikale Mastektomie von vielen Chirurgen abgelehnt und die Radiotherapie, allein oder kombiniert mit der Simplen Mastektomie, als die Therapie der Wahl betrachtet (H.Leis Aug. 1973, M.Schwaiger 1972, J.Lacour 1972, G.Kammer et K.Brunner Teil II Nov. 1972).

11. Adjuvantien zur operativen Primärtherapie

Schon vor Halsted wurden Mamma-Carcinome mit minimal-operativen Methoden (Sir James Paget, 1863) und schlechten Überlebensraten behandelt. Wenn das Problem einfach zu lösen wäre, so wäre es schon gelöst.

11. 1 Radiatio

Daß Krebs eine lokale Erkrankung eines Organes ist, führte zu der lokalen Therapie - die Ansicht der zentrifugalen fortschreitenden Metastasenbildung zur Erweiterung der lokalen Therapie und damit zur ersten adjuvanten Therapie, der Radiatio.
Nach Entfernung des Primärtumors sollten die metastatischen Absiedlungen im regionalen Abflußgebiet des Tumors zerstört werden, sowie eventuell zurückgelassenes Primärtumorgewebe.

Die Radiatio wurde bald in verschiedenen Variationen als Kombinations- oder Alleinige-Therapie angewandt.
Seit dem ersten Viertel dieses Jahrhunderts wurde immer wieder der Wert einer präoperativen Bestrahlung diskutiert von Therapeuten wie : Borgstrom et Lindgren 1962, Kaae 1952, Berven 1950, Kohler 1957, Baclesse 1955.
Anfangs wurden niedrige Dosen appliziert, später höhere (M. D.Anderson Hospital Trial, Fletcher et al.). Alle diese retrospektiven Analysen können keine statistisch signifikante Verlängerung der Lebenszeit durch präoperative Strahlen-Therapie beweisen.
Baclesse berichtete 1955 über selektive Vorbestrahlung von Patientinnen im Stadium II-III (Grenzfälle für Operabilität) mit 4.500-9.500 rad im Zeitraum von 37-125 Tagen. Bei dieser Behandlung konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44% (34 von 77 Patienten) erreicht werden und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 35% (27 von 77 Patienten).
Zum Vergleich der unterschiedlichen Fraktionierungsschemata der Gesamt-Strahlen-Dosen in verschieden langen Gesamtzeiten stellte Ellis zur Berechnung der Äquivalentdosen, nach der Formel

$$D \times N^{-0,24} \times T^{-0,11} = NSD$$

(Gesamtdosis) x (Zahl der Fraktionen) x (Zeit zwischen 1.+letzter Bestrahlung in Tagen)

die "Nominal Single Dose" auf, gemessen in RET (Rad Equivalent Therapy) (H.Bünemann 1973).
Die Bedeutung der unterschiedlichen Dosen- und Zeit-Fraktionsschemata für die Beeinflußung des Zellwachstums wird immer wieder neu diskutiert mit den unterschiedlichsten Ergebnissen, so von Glicksman 1965, Nickson 1966, Nias 1967, Powers et Palmer 1968, Cater et Silver 1960 (J.Nickson et A.Glicksman 1972).
Die Vorteile, die in einer Vorbestrahlung gesehen werden:
1. Die bessere Strahlensensibilität der Carcinom-Zellen vor einer operativen Irritation des Tumorgewebes.

2. Daraus resultiert die angestrebte Devitalisierung von Krebszellen im lokalen Lymphabflußgebiet.
3. Eine Verringerung der carcinomatösen Infiltration des Gewebes im Operationsgebiet wird erreicht.

Daß dadurch die Rate der Frührezidive verringert wird, ist allgemein anerkannt.

Interessant sind hierzu die von Nährig aufgeschlüsselten Untersuchungen aus der Rostocker Radiologischen Klinik. Sie zeigen, daß bei zusätzlicher Vorbestrahlung (Herd-Dosis=HD 1000 R) (sonst Operation+Nachbestrahlung) die Rezidivhäufigkeit nicht abnimmt. Sie verhält sich in den einzelnen Stadien genauso wie die Überlebenszeit, dagegen sind nach Vorbestrahlung die Rezidive weniger im Bestrahlungsbereich lokalisiert. Außerdem ist dabei auch das rezidivfreie Intervall verlängert. Während bei vorbestrahlten Patientinnen das Maximum der Rezidive erst im 2. und 3. postoperativen Jahr, mit 31% und 31% (im 1.Jahr 17%), liegt, tritt es bei nur nachbestrahlten Patientinnen schon im 1. postoperativen Jahr, mit 37%, auf und nimmt im 2. (27%) und 3. (23%) Jahr ab (G.Nährig 1973).

Diese Verlängerung des rezidivfreien Intervalls bedeutet zwar keine Lebensverlängerung, aber eine Qualitätsverbesserung der Überlebenszeit der Patientin.

Trotzdem bleibt die von Shimkin aus der American Cancer Society schon 1950 gestellte Frage zentral:

"Trägt Behandlung der regionalen Ausbreitung der Erkrankung irgendetwas bei zur Ermöglichung des Überlebens für die meisten Patientinnen mit einem Carcinom der Mamma ?"

Diese Frage ist nur durch prospektive klinische Studien anzugehen. Für den Grad der Radikalität der operativen Therapie laufen solche Studien seit Jahren, für die präoperative Radiatio beginnen solche nun auch in Dänemark und Großbritannien.

Aus den Arbeiten von Amalric et al. ist der Wert der alleinigen Strahlentherapie, bei Anwendung von ^{137}Cäsium-Telethe-

rapie, für die fortgeschrittenen Carcinome klar ersichtlich. Auch beim Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten zeigten Amalric et al. mit 77% keine Unterlegenheit dieser Therapie gegenüber den anderen (R.Amalric et J.Spitalier 1973). Bei ausschließlich chirurgischer Therapie erreichten Tailhefer mit 81% (T_1,Radikale Mastektomie) und Spitalier mit 77% ($T_{1,2}$,Radikale Mastektomie) kaum andere 5-Jahres-Überlebensraten als Papillon mit 74% bei chirurgisch-strahlentherapeutischer Kombination und Sarazin et Fajbisowicz mit 75% (meist fortgeschrittene Stadien) (C.Wieland et U.Hymmen 1973).

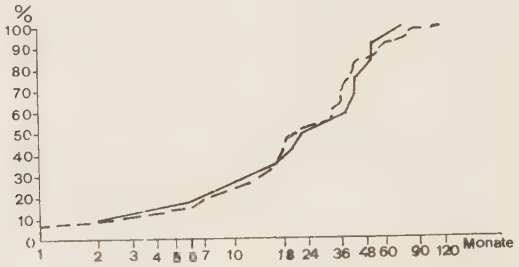
Diese guten 5-Jahres-Ergebnisse bei alleiniger Radiatio sind ermutigend. Doch für die erfolgreiche Beherrschung des Mamma-Carcinoms sind erst die 10- und mehr Jahres-Überlebenszeiten relevant (A.Godál et I.Waltzer 1973).

Vergleicht man die verschiedenen lokalen Therapien mit ihren Überlebensraten und rezidivfreien Intervallen in ziemlich homogenen Patientenkollektiven, was Lebensalter, Menopausenstatus, Tumorhistologie und Stadium anbelangt, so erhält man für jede Therapie eine erhebliche zeitliche Streubreite, bei fast Deckungsgleichheit des Gesamtkurvenverlaufes. In Abbildung 4 (siehe Seite 52) ist die frappante Ähnlichkeit der Rezidivkurven für die radikal-operiert und nachbestrahlten wie für die konservativ-operiert und nachbestrahlten bzw. nur bestrahlten Patienten verdeutlicht (H. Bünemann 1973).

Dieses Phänomen ist der von Patientin zu Patientin unterschiedlichen Tumorwachstumsrate, der individuellen Tumorabwehrlage, zu zuschreiben. Eine lokale Therapie, wie die lokale Radiatio, kann eine Systemerkrankung, wie den Krebs, nur symptomatologisch beherrschen. Zudem werden bei einer Bestrahlung der immunologisch-wirksamen Organgebiete zwar die Tumorzellen, soweit möglich, zerstört, aber gleichzeitig die immunologischen Abwehrsysteme alteriert, vermindert, zerstört. Jegliche Methode wird für einige Patien-

tinnen von Nutzen und für andere von Übel sein. Das erklärt auch die ähnlichen Überlebenszeitraten in den Studien trotz verschiedenster Therapien.

Abb. 4, (nach H. Bünemann 1973)
Relative Rezidivsummenhäufigkeit in Abhängigkeit vom Behandlungsverfahren.



—— konservativ operierte und nachbestrahlte bzw. nur bestrahlte Fälle (n = 12).

---- radikal operierte und bestrahlte Fälle (n = 27).

Die postoperative Radiatio wurde in Kombination mit einem operativen Vorgehen als führende Therapie des Mamma-Carcinoms jahrzehntelang in jedem Tumorstadium angewandt. Die Berechtigung dieser Art der Behandlung leitete man aus der Ansicht ab, daß Radiatio in jedem Fall zusätzlich effektivitätssteigernd wirkt. Da der Tumor als ein lokalisiertes Geschehen betrachtet wurde, glaubte man, ihn mit lokalen Mitteln therapieren und heilen zu können. So wurde erklärt, daß die postoperative Radiatio keine Prophylaxe sondern Therapie sei. Einerseits wurde sie zur Beseitigung des Resttumors und der nicht-entfernten Lymphknotenmetastasen eingesetzt, andererseits zur Vernichtung des sich noch unterhalb der Schwelle der Erkennbarkeit (0,5-1,0cm Tumordiameter) befindenden Mamma-Carcinoms bzw. des Rezidivs (F.Heß et H.Löhr

Nov. 1973, C.Wieland et U.Hymmen 1973, H.Löhr et F.Heß Apr. 1973, G.Brown et al.1974, J.Dolff et W.Lenz Feb. 1973, B. Webber et D.Reinhard 1974).

Durch Steigerung der Strahlendosis (McWhirter: 3.750 rad in 4 Wochen, Fletcher: 5.000 rad in 5 Wochen), Anwendung verschiedener Methoden (Stehfeld-, Bewegungsbestrahlung, Elektronentherapie, ^{60}Cobalt, ^{137}Cäsium, Gebrauch von Bolus unter Dosimetrie), konnten enorme Verbesserungen erzielt werden. Zur Verifizierung der therapeutischen Wirksamkeit der Radiatio wurden mehrere prospektive Studien aufgestellt. Magerey widerlegte die Aussagen der Befürworter der postoperativen Radiatio anhand ihrer eigenen Studien. So weist er den Vertretern der "Pro-Seite" für die postoperative Radiatio keine signifikante Änderung der Überlebensrate nach. Zu diesen Vertretern gehören: Kaae et Johansen mit der Kopenhagener Studie, Brinkley et Haybittle mit der Cambridge Studie, Atkins et al. mit der Guy's Hospital Studie, Bruce mit der Edinburgher Studie, vergleichbar der Hammersmith Studie vom Breast Cancer Symposium 1969.

Nur zwei der von Magarey untersuchten Studien, die aus Manchester von Easson und National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) von Fisher et al., stellen die "prophylaktische" postoperative Radiotherapie in Frage.

Fazit: Bei Bedarf eingesetzte Radiatio beherrscht Rezidive, unnötige Radiatio dagegen scheint die Fernmetastasierung zu begünstigen, die Überlebensrate zu reduzieren.

1. Innerhalb 5 Jahren steigt die Fernmetastasierung von 41% auf 52% ($p < 0,05$) signifikant an, bei Patienten mit axillären Metastasen.
   Die 10-Jahres-Überlebensraten allerdings änderten sich bei der gleichen Gruppe nicht.
2. Dagegen fiel sie im gleichen Zeitraum von 68% auf 63%, bei Patienten ohne axilläre Metastasen (statistisch mit $p > 0,05$ nicht signifikant).

(C.Magarey Sep. 1972, W.Widow 1973, B.Fisher Mai 1973, J.

Benfield 1973, W.Donegan 1972).
Nach Easson ist es absurd, bessere Ergebnisse von weiteren Bestrahlungsmethoden zu erwarten, wenn die bis jetzt getesteten vollkommen unterschiedlichen Methoden auffällig ähnliche Resultate erbringen.
Nach Donegan sind die einzigen, deren Überlebensrate durch postoperative Radiatio möglicherweise verbessert werden könnte,

- Frauen mit relativ frühen Stadien bei zentromedialer Tumorlage und vielleicht
- Frauen mit Metastasen in hohen axillären Lymphknoten.

Für die Großzahl der Patientinnen ist eine abwartende Haltung bis zum Erscheinen von Brustwandrezidiven absolut richtig.
Kuttig sieht eine Indikation:

- für die postoperative Radiotherapie, beim Mamma-Carcinom im Stadium II und III,
- für die alleinige Radiatio, im Falle des inflamatorischen und inoperablen Carcinoms,
- für lokale Rezidive,
- als palliative Maßnahme, für Fernmetastasen, besonders im Skelett und Gehirn,

eine Kontraindikation:

- für Radiatio, bei $T_{1-2}\ N_0\ M_0\ C_6$,
- für die routinemäßige Radiatio, in allen anderen Stadien.

Außerdem stellt er die Forderung der Anwendung ultraharter Strahlen mit hohen Dosen für die regionären Lymphabflußgebiete (infraclavicular, supraclavicular, parasternal) (H. Kuttig 1972).
Hier seien auch der Vollständigkeit halber die spektakulären Erfolgsberichte von Müller und Sattler erwähnt. Sie berichten von hohen symptomlosen 10-Jahres-Überlebensraten (37 von 40 Fällen) bei präoperativer Infiltration der Brustdrüse mit kolloidalem ^{198}Aurum und bei postoperativer intrapleuraler Infusion von Radiogold (A. Sattler 1973).

Der Wert bei Pleuracarcinose ist aus ihren Ergebnissen ersichtlich. Inwieweit die präventive Anwendung, die von den Verfassern befürwortet wird, vertretbar ist, bleibt abzuwarten.

11. 2 Endokrinwirksame Therapie

Nachdem Krebs als Systemerkrankung betrachtet wurde, erkannte man einen Zusammenhang zwischen dem Hormonstatus der Frau und der Entwicklung des Mamma-Carcinoms. Einerseits fiel die Häufigkeit der Carcinomfälle nach und in der Menopause auf (also bei einem verminderten Östrogenspiegel), andererseits der aggressive Carcinom-Verlauf bei prämenopausalen Frauen, besonders auch in der Gravidität (B.Hyman et al 1972).
Facchia et al. zeigten, daß Frauen, deren Mamma-Carcinom sich während oder nach der Menopause entwickelte, die schlechtesten Prognosen haben. Ebenso wies er die niedrigste Ansprechbarkeitsrate für Oophorektomie sowie Adrenalektomie bei Frauen in der Perimenopause nach (S.Kaufman 1973).
Nach den Beobachtungen von Wang, Swain, Hayward und Bulbrook aus London in einer prospektiven Langzeitstudie steht eine subnormale Exkretion von "Androsteron und Aetiocholanolon" im Urin in direkter Relation zum Mamma-Carcinom-Risiko. Dabei ist eine subnormale Androgenexkretion als Hinweis auf eine subnormale Östrogenexkretion anzusehen, ein für das Mamma-Carcinom typischer Zustand (D.Wang et al. 1972).
1972 erschien eine Studie von Heise aus der DDR über die 17-Hydrokortikoidausscheidung beim Mamma-Carcinom. Er konnte, im Gegensatz zu Bulbrook, keine Tumorabhängigkeit der Kortikoidausscheidung bei postmenopautischen Patientinnen feststellen. Trotz signifikanter Normalisierung des erweiterten Streubereichs bei Carcinom-Patientinnen nach Mastektomie ist nur ein Einfluß der Erkrankung auf die Hormonaus-

scheidung zu erkennen. Ob aber ein spezifischer Einfluß des Mamma-Carcinoms auf die 17-OHKt-Exkretion vorhanden ist, bleibt zweifelhaft (E.Heise et M.Göhrlich 1973).

Atkins et al. machten Urinuntersuchungen hormonaler Endprodukte, um die Patienten mit hormonsensiblen Tumoren bestimmen zu können.

Rose et Randall zeigten Störungen im Tryptophanmetabolismus bei Mamma-Carcinom-Patientinnen noch 5 Jahre nach Mastektomie (D.Rose et D.Randall 1973).

Hähnel et Twaddle machten an Hand ihrer Versuche zur Bindung von "Tritiated Estradiol" an Mamma-Carcinom-Cytosol-Rezeptoren eine Unterscheidung von hormonabhängigen zu hormonunabhängigen Tumoren möglich (R.Hähnel et E.Twaddle 1971).

Jensen et al. untersuchten Östrogen-Antagonisten für Mamma-Tumorgewebe als Östrogenrezeptor-Inhibitoren. Allerdings werden die Ergebnisse der Forschergruppen um Atkins und Jensen als noch nicht anwendbar für die Bestimmung der Individualtherapie der einzelnen Patienten bezeichnet (S.Kaufman 1973).

In Anwendung ihrer Erkenntnisse konnten dagegen Engelsman et al. 1971 schon bestätigen, daß bei Fehlen von Östrogenrezeptoren im Mamma-Carcinom die Erfolgschance einer Hormontherapie minimal ist (E.Engelsman et al. 1973).

Die Erkenntnisse hormonaler Zusammenhänge schon 1896 von Beatson führten zum Einsatz der endokrinen Therapie anhand von männlicher und weiblichen Hormonen, Adrenocorticoiden und Anderungs auch thyreoiden Hormonen (F. Weiss 1973).

Hormongabe in der Prämenopause zeigt nur begrenzt Erfolge. Verschiedene Androgene - Testosteronpropionat, Fluoxymesteron - wurden versucht, aber ihre maskulinisierenden Nebenwirkungen bedingten ernste, oft psychische Probleme. Daher wurden nicht maskulinisierende Androgene - 7-ß-17-Dimethyl-Testosteron, 1'Testololacton - entwickelt, die zu objektiven Regressionsraten führten.

Als weitere endokrinwirksame Therapeutika versuchte man Hormonantagonisten. Hierzu sind die Studien von Hagen et al. interessant. Danach führt Drostanolon-Propionat über eine Senkung des Prolactinspiegels zur Depression der hypophysären Gonadotropinausscheidung. Somit wird eine Senkung der Östrogenproduktion und Hemmung der Östrogenaufnahme im menschlichen Mammagewebe erzielt.
Von Schmidt-Hermes wird Drostanolon-Propionat mit einer Dreierkombination (nach Schwarzenberg: Vincaleukoblastin, Methotrexat, Cyclophosphamid) zytostatisch kombiniert (H. Schmidt-Hermes et N. Schmidt). Es führt bei progredienten, metastasierenden Mamma-Carcinomem in 68,7% zu Remissionen. Greenspan erreicht sogar bis zu 75% mit seiner Dreifach-Kombination: 5-Fluoro-Uracil, Methotrexat und Thiotepa.
Ab 5 Jahren nach der Menopause werden Östrogene angewandt, zusätzlich, da die alleinige Östrogentherapie nur 20% Remissionen bringt und mit erheblichen Unverträglichkeitserscheinungen belastet ist. Außerdem erkannte Kennedy, daß Östrogen bei Unterdosierung, zur Vermeidung der Nebenwirkungen, bis 1 mg täglich, stimulierend auf das Tumorwachstum wirken (B. Kennedy 1962).
Zusätzlich zu der angesprochenen Problematik ist auch der Ort der Metastasierung wichtig für die Prognose einer Hormonabhängigkeit. So zeigen die besten Resultate bei Hormontherapie Patientinnen mit Metastasen im weichen Gewebe und den Lymphknoten. Bei Patientinnen mit Knochenmetastasen sind nur noch mittelmäßige Erfolge zu verzeichnen und die schlechtesten bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen, wie in Leber, Lungenparenchym oder Zentralnervensystem.

Völlig ungeklärt und mit neuer Problematik beladen ist der Mechanismus des Rebound-Effektes. Das bedeutet eine objektive Remission nach Absetzen einer initial wirksamen, dann unwirksam gewordenen Hormontherapie. Dieser Effekt kann 4 bis 6 Wochen nach Absetzen der Therapie einsetzen.

Als weitere endokrinwirksame Therapie versuchte man die Oophorektomie, Adrenalektomie und Hypophysektomie, entweder operativ oder durch Radiatio (A. Segaloff 1972).
Anfangs wurde die Kastration prophylaktisch in jedem Status, später nur in der Prämenopause angewandt. Beides war mit unsäglichem, zusätzlichem Leid für die Frau verbunden. Nur 30% der Carcinom-Patientinnen können wirklich von dieser Behandlung profitieren, 70% sprechen auf diese Therapie nicht an.
Es ist eine Grausamkeit den Frauen gegenüber, ohne fundiertes Wissen über die Wirksamkeit der angewandten Therapie, auf diesem Verfahren zu beharren. Verantwortungsbewußtsein führte unter anderem zu der NSBAP-Studie , Protokoll-No 3. Es konnte keine Verbesserung der Rezidivfreiheit oder der Überlebensrate gefunden werden. Somit erklärte man die prophylaktische Durchführung der Kastration als wissenschaftlich unhaltbar (B. Fisher Mai 1973, J. Benfield 1973, H. Schmidt-Hermes et N. Schmidt 1973).
Maisin fand sogar eine um 7% höhere Knochenmetastasierung bei prophylaktisch sterilisierten Frauen.
Nach Bond sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Sterilisation von 60,0% auf 52,9% der Gesamtfälle. Bei Patientinnen im Stadium I und II fällt sie sogar von 64,1% auf 58,2%.

Bei Fällen, deren hormonelle Abhängigkeit aber durch eine Oophorektomie bewiesen ist, kann dann eine weitere Remissionsrate von 35 bis 40% durch eine anschließende Adrenalektomie oder Hypophysektomie erreicht werden. Einige Studien lassen die Hypophysektomie erfolgversprechender als die Adrenalektomie erscheinen. Sie verweisen damit auf die eventuell wichtige Rolle des Prolaktins als stimulierenden Faktor für das Wachstum des Mammacarcinoms.
So berichtet Oproiu über gute Resultate unter Anwendung einer isotopischen Hypophysektomie, mit Yitrium-90. Bei 22 Patientinnen mit metastasiertem Carcinom konnten über 90%(!)

subjektive Besserungen und 50% objektive Remissionen erzielt werden, mit einer Überlebensdauer zwischen 5 und 18 Monaten (A. Oproiu 1973).
1972 und 1973 brachten Minton und Dickey interessante Beiträge zur Frage der Hormonabhängigkeit des Mamma-Carcinoms. Um eine Prognose hinsichtlich des Erfolges für eine Ablatio endokriner Drüsen aufstellen zu können, entwarfen sie den Levodopa-Test:

- 250mg alle 4 h über 48 h, gefolgt von 500mg alle 4 h über 48 h.

Man hatte gesehen, daß unter L-Dopa-Medikation bei kontinuierlicher Gabe (500mg alle 6 Stunden) eine Suppression des menschlichen Serum-Prolaktinspiegels entsteht (normal: 0 bis 30ng/ml, altersabhängig durchschnittlich 6 bis 12ng). Es wurde eine Korrelation zwischen dieser Suppression und der Befreiung von Knochenschmerzen sowie den objektiven Remissionen festgestellt.
Bei positivem Testergebnis führten Oophorektomie sowie Hypophysektomie zu anhaltenden Remissionen. Bei negativem Testergebnis verzichtete man auf die Ablatio endokriner Drüsen. Eine Senkung des Serum-Prolaktinspiegels und damit Schmerzfreiheit wurden hier durch eine chemotherapeutische Fünfer-Kombination erreicht (mit Vincristin, daß eine prolaktinsenkende Eigenschaft hat) (J. Minton et R. Dickey 1973).
Diese wichtigen Erkenntnisse sollten dazu Anlaß geben ihre Wirksamkeit in großangelegten klinischen Studien zu beobachten.

11. 3 Zytostatikatherapie

Das Problem, wann welche adjuvante Therapie in welcher Form einzusetzen ist, konnte bis heute nicht übereinstimmend gelöst werden (siehe auch Berichte des Krebskongresses in Hamburg Feb. 1976). Der Griff zur Chemotherapie wird ganz un-

terschiedlich motiviert - als Prophylaxe bei jeder Patientin, als letztes Therapeutikum bei disseminiertem Mamma-Carcinom, nach dem alles andere erfolglos versucht wurde. Schmidt (Essen) et al. propagierten prophylaktische Chemotherapie und konnten bei noch nicht abgeschlossenen prospektiven Studien mit der Dreier-Kombination (Fluorouracil, Vincristin, Cyclophosphamid) eine Steigerung der kompletten Remissionsrate im bis jetzt beobachteten Zeitraum von 3 Jahren nachweisen. Dagegen bezweifeln andere Studien die Wirksamkeit prophylaktischer Chemotherapie (V. Vitale 1973, W. Donegan 1972).
Anfangs wurde nur eine Zytostatikum-Monotherapie angewandt:

Tabelle 9. (nach R. Weiss 1973)
Objektive Remissionsraten bei Zytostatikum-Monotherapie

Monotherapeutikum	Remissionsrate
Alkylierende Substanzen: Cyclophosphamid, Thiotepa, Melphalan, Nitrogen-"mustard"	23 - 40%
Antimetabolite: 5-Fluorouracil	27 - 44%
Folsäure-Antagonisten: Methotrexat	21 - 43%
Vinca-Alkaloide: Vincristin, Vinblastin	20 - 34%

So berichten Ansfield et al. über 30% objektive Remissionsraten mit 5-Fluorouracil bei Patienten mit Knochenmetastasen, für eine mittlere Remissionsdauer von 12 Monaten. Zusätzliche 27% der Patienten zeigten keine weiteren Tumorveränderungen, mit einer Überlebenszeit von 8 Monaten. Waren dagegen viszerale Metastasen, wie in Leber, Lunge oder Gehirn vorhanden, so fiel die objektive Remissionsrate auf 18%. Hier waren es zusätzliche 22% der Patienten ohne Veränderung ihres Tumors.
Grinberg et al., Vogler et al. und Kelley berichteten über ähnliche Ergebnisse der Remissionsraten und -Dauer mit Vincristinsulfat, Methotrexat und Prednison.

Um die Frage der Effektivität zu klären stellte 1958 das NSABP im Protokoll No 1 eine prospektive randomisierte klinische Studie auf. Thiotepa-Gabe nach Radikaler Mastektomie wurde gegenüber Placebo-Gabe untersucht. Thiotepa erbrachte, nach kurzphasiger postoperativer Anwendung, nur in prämenopautischen Patientinnen mit 4 oder mehr positiven axillären Lymphknoten eine signifikante Rezidivfreiheit (40% weniger). Diese signifikante Differenz bestand nur zwischen dem 18. und 36. postoperativen Monat. Nach 48 Monaten war kein signifikanter Unterschied mehr zwischen der Thiotepa- und der Placebo-Gruppe vorhanden.
Phase II der Studie konnte auch keine Überlegenheit von 5-Fluorouracil gegenüber Thiotepa nachweisen, da wegen schwerwiegender Komplikationen nach 5-Fluorouracil die weitere Anwendung nicht vertretbar war.
Aus diesen Ergebnissen ergab sich die Empfehlung, außer unter sorgfältiger klinischer Beobachtung in ausgewählten Fällen oder als Studie, die adjuvante Chemotherapie zu unterlassen, da sie weder zur Verbesserung noch zur Verlängerung der Überlebenszeit der Mamma-Carcinompatientinnen führt (J. Benfield 1973, B. Fisher Mai 1973).
Aus der UdSSR kommt ein Bericht vom Chemotherapeutischen Antitumor-Zentrum des Institutes für Experimentelle und Klinische Onkologie der Medizinischen Akademie Moskau. Dort wurde eine kooperative klinische Studie an Mamma-Carcinompatientinnen im Stadium I, IIa, IIb ($T_{1-2}\ N_{0-1}\ M_0$) durchgeführt. Gegen eine Kontrollgruppe mit alleiniger Radikaler Mastektomie wurde die erste Gruppe zusätzlich mit Gammatron (totale lokale Dosis 4000 - 4500 rad), die zweite mit Thiotepa (totale Dosis 120mg) und die dritte Gruppe mit Endoxan (totale Dosis 3g) behandelt. Beim Vergleich der einzelnen Gruppen, bezüglich Rezidivfreiheit und Metastasierung, stellten sich nach 30 Monaten folgende Punkte dar:

1. Thiotepa reduziert Rezidivhäufigkeit und Metastasen in Patientinnen
   a. über 50 Jahren
   b. wenn die Menopause 10 Jahre und länger zurückliegt
   c. beim Carcinomstadium IIb
2. Endoxan verschlechtert den Zustand bei Patientinnen
   a. unter 50 Jahren
   b. mit bestehender ovarieller Funktion
   c. bei Carcinomstadien I und IIa
3. Postoperative Telegammatherapie der regionalen Lymphabflußwege verbesserte nicht die Rezidivhäufigkeit und Metastasen bei Patientinnen
   a. unter 50 Jahren
   b. mit bestehender ovarieller Funktion
   c. bei scirrhösem Carcinom

(A. Garin et al. 1973).

Unter Zusammenschluß der NSABP, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) und COG (Central Oncology Group) läuft seit 1972 eine Studie über den Effekt der postoperativen Langzeit-Chemotherapie. Hier wird Phenylalanin-"mustard"-Gabe (L-PAM) gegen eine Placebo-Gabe getestet. Eingang in diese Studie fanden Patientinnen zwischen 49 und 50 Jahren mit 4 oder mehr positiven axillären Lymphknoten. Die Endergebnisse sind noch zu erwarten.

Die ALGB (Acute Leucemia Cooperative Group B) stellt eine Vergleichsstudie zwischen der Gabe eines Chemotherapeutikums gegen Kombinationschemotherapie auf. Die Medikamente sollen entweder für die Dauer von 3 Jahren verabreicht werden oder solange, bis negative Behandlungserfolge auftreten (R. Weiss 1973).

1962 bis 1972 lief von Rieche et al. in der DDR eine Langzeitstudie mit Cyclophosphamid. Kontinuierliche postoperative Gabe bewirkt in den ersten 3 Jahren eine signifikante Abnahme lokaler Rezidive und Lymphknotenmetastasen. Diese Abnahme wird hochsignifikant beim Vergleich der Gruppen mit

positiven axillären Lymphknoten, allerdings unabhängig vom Menopausenstatus. Die Fernmetastasierung hingegen wurde von der Chemotherapie nicht beeinflußt (K. Rieche et al. 1972).

Aus den Beobachtungen über Lebenszeit und Tumorzellkinetik für akute Lymphoblastische Leukämie und Morbus Hodgkin durch Skipper et al., Devita et al. und Leiken et al. entwickelte sich eine Behandlung mit Multi-Chemotherapeutika. Unter dieser Therapie konnte Greenspan zum ersten Mal bei verschiedenen soliden Tumoren eine signifikante Regression beobachten. Dagegen ist über die Zellkinetik des menschlichen Mamma-Carcinoms noch kaum etwas bekannt. Obwohl hier Chemotherapeutika nur empirisch angewandt werden, bestätigte Cooper die Erfolge auch bei Frauen mit disseminierten Mamma-Carcinom. Somit konnte die empirische Anwendung von Chemotherapeutika-Kombinationen die experimentelle Aussage und die theoretische Forderung bestätigen. Mehrere Chemotherapeutika erzielen eine bessere Tumorregressionsrate (63 - 88%) als ein Monotherapeutikum allein. Die von Cooper berichtete objektive Regressionsrate von fast 90%, bei einer Kombination von 5-Fluorouracil, Methotrexat, Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison, läßt die Frage offen, ob alle oder nur einige der angewandten Therapeutika von Nutzen sind.
Nach Studienresultaten der ALGB ist die Fünfer-Kombination (4 wirksame Chemotherapeutika plus Prednison) effektiver als eine Dreier-Kombination für die Remissionsinduzierung und Überlebensratenverlängerung.
Trotz aller Positiva sollte man bedenken, daß die mittlere Überlebenszeit, der auf Chemotherapie ansprechenden Patientinnen, mit circa 12 Monaten signifikant unter der Überlebenszeit der, auf endokrine Therapie ansprechenden, Gruppe liegt. Daher, und auch aufgrund der starken Toxizität mit schwerwiegenden Nebenwirkungen, sollten, bis genaue Daten zur Verfügung stehen, auch für diese Therapie nur Patien-

sinnen ausgewählt werden, die:

1. schon einer endokrinen Therapie unterlagen,
2. für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen, wegen Leber- oder Zentralnervensystem-Metastasen,
3. mit rapider Progression der Erkrankung und einem sehr kurzen freien Intervall z.B. inflamatorisches Carcinom.

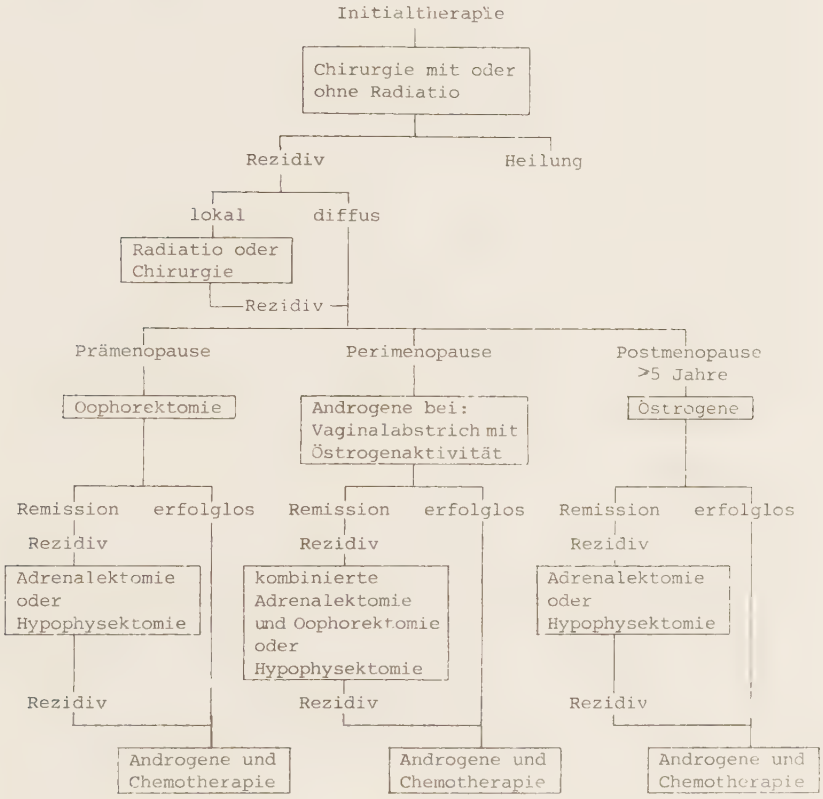
(F. Stutz et al. 1973, S. Kaufman 1973, D. Plotkin et al. 1973, W. Dugan 1973, M. De Lena et al. 1973)

Tabelle 10. (nach M. De Lena et al. 1973)
Remissionsraten bei Kombinations-Chemotherapie

[illegible]	[illegible]	Kombinationen	Remissionen in %	
			global	komplett
[illegible]	4	TT+MTX+TP	40	
	73	5-FU+MTX+TP	80	
Cardinali et Nervi	85	5-FU+VCR	48	14
Tucker et al.	19	5-FU+VCR+EDX	58	42
Cooper	60	5-FU+VCR+EDX+MTX+PRED		88
[illegible] et Chernomordik	31	5-FU+EDX+TT	71	42
Ansfield et al.	17	5-FU+VCR+EDX+MTX+PRED		65
Jaccard et Maurice	62	EDX+MTX	50	
	48	EDX+MTX+VCR	48	
	46	EDX+MTX+PRED	61	
	43	EDX+MTX+PRED	63	
	55	5-FU+VCR+EDX+MTX+PRED	71	
Winn et al.	39	5-FU+TP+PRED	39	
Goldstein	25	5-FU+VCR+EDX+MTX+PRED		60
Leone	23	5-FU+VCR+MTX	52	48
	30	5-FU+VCR+MTX+EDX+PRED	57	50
Costanzi	17	VCR+EDX+MTX+PRED		59
Dorsk et al.	20	5-FU+VCR+EDX+MTX+PRED	55	
[illegible] al.	16	5-FU+VCR+EDX+MTX+PRED		69
[illegible]	55	5-FU+VCR+EDX+MTX+PRED	69	46

[illegible], MTX: Methotrexat, 5-FU: 5-Fluorouracil, VCR: Vincristin, [illegible]: [illegible]mid, TP: Testosteronpropionat, PRED: Prednison.

Tabelle 11. (nach W.Dugan 1973)
Rangfolge für die Therapie des Mamma-Carcinoms



Wird für die Mamma-Carcinom-Patientin die, in Tabelle 11 veranschaulichte, rangmäßige Therapiefolge beachtet, so kann mit einem maximalen Therapieerfolg gerechnet werden, jedenfalls nach den heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten. Bei Beachtung dieser Reihenfolge in der Anwendung der The-

rapie und Ausschöpfung der chemotherapeutischen Kombinations-Möglichkeiten erhält man auch hohe komplette Remissionsraten, wie sie von verschiedenen Therapeuten angegeben werden (siehe hierzu Tabelle 10, Seite 64).
Aus der CSSR kommt ein Bericht über 50% Therapieerfolge bei 14 Patientinnen im Stadium des generalisierten Mamma-Carcinoms. Es wurde Butocin (NSC-172755) in einer täglichen Dosis von 1 - 1,5g verabreicht, bis zu einer Gesamtdosis von circa 700g. Bei einer Laufzeit von 1 Jahr für diese Studie (1973) waren bis jetzt keinerlei Toxizitätserscheinungen aufgetreten (O.Andrysek et al. 1973).
Eine weitere neue Droge, Adriamycin, zeigte bei alleiniger Anwendung noch 35% Remissionen, nachdem eine Anwendung von Hormonen und Chemotherapie versagt hatten. Auch hier wird eine Kombination mit anderen Drogen ausprobiert.

12. Zusammenfassende Erwägungen

Der niemals-enden-wollende Versuch, das Schicksal der durch ein Mamma-Carcinom betroffenen Frauen zu verbessern, gipfelt im Ersinnen immer neuer Medikamente, ständiger Veränderung der operativen Methoden, in Vielfältigkeit der Kombinationen vorhandener und neuer Mittel.
Zieht man aus den Arbeiten der vorgenannten Autoren die objektiv vorhandenen Resultate, so kann man wie Hayward auf die wichtigsten Punkte für die Zukunft schlußfolgern (J.Hayward 1974).
Bis tatsächlich objektiv beweisbare Verbesserungen durch konservativere Therapiekombinationen erarbeitet worden sind, bleiben die klassischen, die bis jetzt bestätigten, in Kraft.
Die Ergebnisse aller Studien zeigen, daß auch frühe Tumorstadien nicht schematisiert mit gleichem Erfolg behandelt werden können. Nur eine individuelle Therapie, präzise auf die einzelne Patientin und ihren Tumor abgestimmt, kann

hier helfen. Die Patientin in ihrer Erkrankung ist wie ein Mosaik zu betrachten. Die Vielfalt der Faktoren, die, wie Steine zusammengesetzt, gerade dieses Bild ergeben, kann nicht einfach übergangen werden.

Das Hauptgewicht der Verbesserung der Überlebenszeit liegt mit Bestimmtheit nicht auf der differenten Therapierung jeglichen Tumorstadiums. Viel wichtiger ist die frühe, weitgehendste Erfassung des Carcinombefalls innerhalb der Gesamtpopulation.

Kann man in den Frauen das Bewußtsein wecken, die Verantwortung für die Steigerung der Überlebensrate selbst in der Hand zu haben durch eine Früherkennung, so schließt sich automatisch der gewünschte Erfolg an. Wenn der Frau klar wird, daß eine carcinomfreie Überlebenszeit bedingt ist

- durch eine effektive Therapie,
- diese mit maximalem Erfolg im frühesten Carcinomstadium möglich ist,
- dazu die Radikalität der Therapie sich ungefähr proportional zum Tumorstadium verhält,

so verbessert sie dann im eigenen Interesse, durch Teilnahme am Screening-Verfahren der Bevölkerung (wie in Japan) in Vorsorgeuntersuchungen, die Rate der Früherfassungen, dadurch die Überlebensrate. Für sich erreicht sie, daß eine weniger radikale Therapie notwendig wird. Vielleicht erhält sie sogar die Chance, die Brust zu erhalten - das Symbol ihrer Feminität.

II. Retrospektive Studie aus der Chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Salzgitter-Lebenstedt von 1949 bis 1974.

Zum Thema Mamma-Carcinom wurde aus der Chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Salzgitter-Lebenstedt von den Jahren 1949 bis 1974 eine retrospektive Studie aufgestellt.

1. Gesamtpatientenmaterial

1. 1 Benigne und maligne Mammatumore, Tabelle I

Das Patientengut mit Mamma-Erkrankungen der Jahre 1949 bis 1974 wurde in Tabelle I nach Anzahl der Aufnahmen, sowie nach Benignität und Malignität gegliedert.

Tabelle I.
Aufnahmen von 1949-1974 bei Mamma-Erkrankungen mit Gliederung in benigne und maligne Tumorfälle.

Aufnahmen	Gesamtfälle	Benigne	Maligne
Einmalig	459	256	203
Zweimalig	57	11	46
Dreimalig	8	1	7
Viermalig	3	-	3
Fünfmalig	1	-	1
Gesamtzahl der Aufnahmen	614	281	333
Gesamtzahl der Patienten	528	268	260

Von 459 einmaligen Aufnahmen waren 55,7% der Fälle benigne und 44,3% maligne. Bei den Mehrfachaufnahmen handelt es sich in der Mehrzahl um bösartige Erkrankungsfälle. Von 57 zweimaligen Aufnahmen waren 11 Fälle benigne und 46 maligne, von 8 dreimaligen 1 Fall benigner Natur, 7 maligner. Unter 3 viermaligen und 1 fünfmaligen Aufnahme gab es keine benignen Fälle sondern nur maligne Erkrankungsfälle.
Die Gesamtzahl der Patienten mit Mamma-Erkrankungen beträgt 528. Diese ist zusammengesetzt aus 50,7% benignen und 49,3% malignen Fällen, mit einer zugehörigen Gesamtzahl von 614 Aufnahmen, die sich aus 45,7% in benignen Tumorfällen und 54,3% mit Malignität ergibt.
Das hauptsächlich beobachtete und nachuntersuchte Krankengut rekrutiert sich aus der Patientenzahl von 260 mit Malignität. Die dazugehörige Anzahl von 333 Aufnahmen ist ebenfalls für das Verständnis der nachfolgenden Untersuchungsergebnisse wichtig.

1. 2 Seitenpräferenz bei uni- und bilateralen Tumoren, Tabellen II und III

In Tabelle II wird das Gesamtkrankengut mit Mamma-Tumoren nach Befall der rechten oder linken Mamma aufgeteilt, mit einer zusätzlichen Unterteilung nach Benignität, Malignität, histologisch gesicherter Befundänderung bei Neubefall der gleichen Mamma und nach Befall beider Mammae (siehe Seite 70). Bei den benignen Fällen mit einmaliger (mehrmaliger) Aufnahme wurde die linke Seite zu 63,1% (66,7%) und die rechte Seite zu 36,9% (33,3%) betroffen. Bei den malignen Erkrankungsfällen ist die Seitenverteilung zahlenmäßig fast gleich, für die einmaligen Aufnahmen mit 49,4%, wie für die mehrmaligen mit 48,6% für die linke Mamma, entsprechend 50,6% bzw. 51,4% für die rechte Mamma. In 6 Fällen änderte sich bei Neuerkrankung der Befund auf der gleichen Seite, von benignem zu malignem Befund, in einem Fall von malignem zu benig-

nem Befund. Zwei Fälle mit benignen Tumorformen waren nach dem Krankenblatt allerdings seitenmäßig nicht zuordenbar !

Tabelle II.
Gesamtpatientengut mit Gliederung nach Seitenbefall, Benignität und Malignität.

Aufnahmen	Seitenbefall		Gesamtzahl
	links	rechts	
Benigne, einmalig (mehrmalig)	154 (6)	90 (3)	244 (9)
Maligne, einmalig (mehrmalig)	97 (18)	99 (19)	196 (37)
Befund selbseitig 1. benigne 2. maligne (2. , 1.)	2 (1)	3	6
Gesamtzahl bei einseitigem Befall	278	214	492
Benigne, bilateral	13		13
Maligne, bilateral	21		21
Benigne, seitenmäßig nicht zuordenbar			2
Gesamtpatientenzahl			528

Als kleine Sondergruppe ist die Zahl der an beiden Mammae erkrankten Patienten getrennt aufgeführt und in Tabelle III noch ausführlicher diskutiert worden.

Tabelle III.
Patientengut mit bilateralem Mamma-Carcinom.

Einmalige Aufnahme	n	Mehrmalige Aufnahme	n	Gesamt
Bilateral benigne	10	Benigne	3	13
Bilateral maligne	2	Maligne	11	13
Eine Seite benigne, eine maligne	5	1. benigne, folgende maligne 1. maligne, folgende benigne	2 1	8
Gesamtpatientenzahl	17		17	34

Bei den beidseitig Erkrankten zeigten 2,5% der Gesamtpatientenzahl benigne Tumorformen und 4,0% Malignität. In Tabelle III besticht die zahlenmäßige Gleichheit in der Aufteilung der 34 bilateralen Fälle, die 6,5% der Gesamtpatientenzahl entsprechen. Von 17 einmaligen (mehrmaligen) Aufnahmen sind 10 (3) rein benigne und 2 (11) rein maligne. Die 8 Fälle mit benignem Befund der einen und malignem der anderen Brust gliedern sich in 5 bilaterale Fälle bei einmaliger Aufnahme, sowie in 3 bei mehrmaliger Aufnahme, mit 2 Fällen von unilateraler Benignität bei Erstaufnahme und Malignität der kontralateralen Brust bei folgenden Aufnahmen, sowie mit 1 Fall bei umgekehrtem Sachverhalt.
Mit 4,0% liegt die Häufigkeit der malignen Bilateralität des Mamma-Carcinoms in dieser Studie etwas niedriger als die in der Literatur angegebenen circa 7%.

1. 3 Altersverteilung, Tabelle IV, Abbildungen 1 und 2.

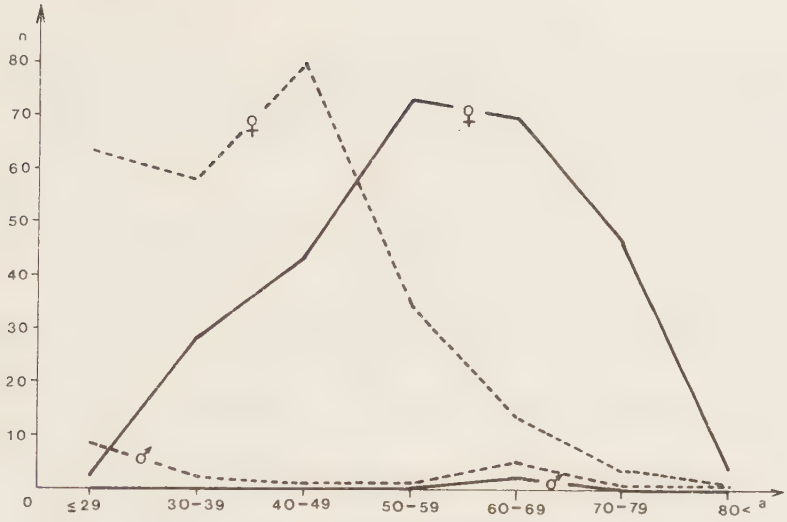
Die Tabelle IV, mit den dazugehörigen Abbildungen 1 und 2, erfaßt noch einmal die Gesamtzahl von 528 der an Mamma-Tumoren erkrankten Patienten in einer Alters-Aufgliederung.

Tabelle IV.
Altersverteilung bei Erst- bzw. Wiederaufnahme mit Befund- oder Seitenänderung, a) benigne, b) maligne Mamma-Erkrankungen.

Lebensjahre	a) Benigne ♀	♂	Gesamt n	%	b) Maligne ♀	♂	Gesamt n	%	c) a+b Gesamt
bis 29	63	8	71	26,1	2	-	2	0,7	73
30 - 39	58	2	60	22,1	28	-	28	10,4	88
40 - 49	80	1	81	29,8	43	-	43	16,0	124
50 - 59	35	1	36	13,2	73	-	73	27,1	109
60 - 69	13	5	18	6,6	70	2	72	26,8	90
70 - 79	3	1	4	1,5	47	-	47	17,5	51
80 und mehr	1	1	2	0,7	4	-	4	1,5	6
Fälle	253	19	272	100,0	267	2	269	100,0	541
minus Mehrfachzählung	4	-	4		9	-	9		13
Patienten	249	19	268		258	2	260		528

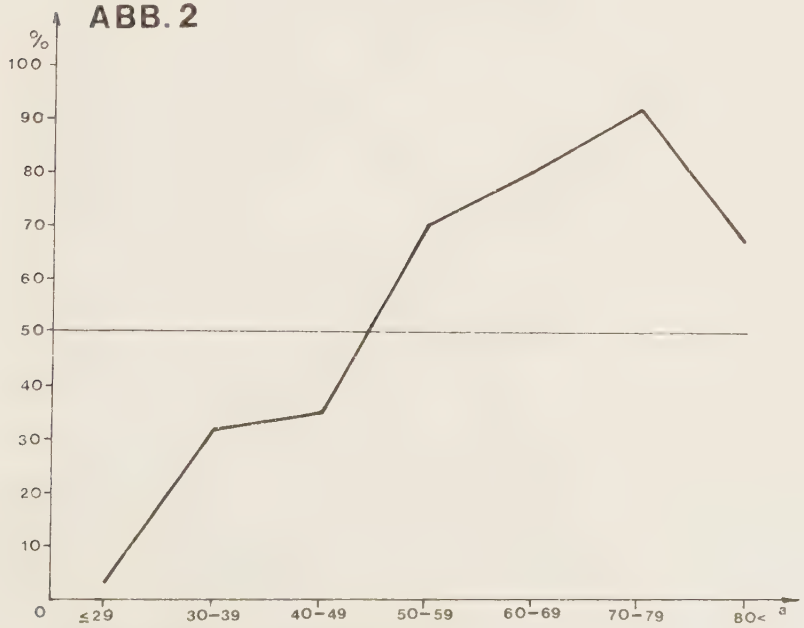
(a) 268 Patienten erkrankten an benignen Tumoren. Das entspricht 50,8% der Gesamtzahl. (b) 260 Patienten mit malignen Tumoren entsprechen 49,2%. Die vom Endergebnis abzuziehenden 13 Mehrfachzählungen entstehen durch Befund- oder Seitenbefalländerung in späteren Lebensjahren, verbunden mit einer Wiederaufnahme.
Teil a) zeigt, daß bei den benignen Mamma-Tumoren das Maximum mit 29,8% bei der Altersgruppe der 40-49 jährigen liegt. Dagegen verschiebt es sich im Teil b) bei den malignen Tumoren um eine Dekade. Das Maximum wird hier plateauartig mit 27,1% bei der Altersgruppe der 50-59 jährigen und 26,8% bei den 60-69 jährigen. Das entspricht 53,9% der malignen Fälle. Nicht ganz so ausgeprägt, aber doch deutlich sichtbar, ist die Häufung der benignen Erkrankungsfälle mit insgesamt 78,0% in den ersten vier Dezenien.
Zusätzlich erfolgte in den Teilen a) und b) eine Gliederung in männliche und weibliche Patienten. Es gibt nur 0,4% Männer unter den Malignompatienten, und diese sind in der Altersgruppe der 60-69 jährigen. Für die benignen Mamma-Erkrankungen konzentrieren sich mit 1,5% die männlichen Patienten in der Gruppe bis 29 Jahre. An zweiter Stelle liegen auch hier wieder die 60-69 jährigen mit 0,9%. Die 30 bis 39 jährigen folgen mit 0,4%, die übrigen vier Altersgruppen mit je 0,2%. Insgesamt machen die Männer nur 4% der Patienten mit Mamma-Erkrankungen aus.
In der Abbildung 1 (siehe Seite 73) ist die Altersgruppen-Verschiebung der Malignompatienten gegenüber den benignen Tumor-Patienten gut zu erkennen. Für die männlichen Mamma-Patienten wird, durch die geringe Fallzahl insgesamt erschwert, aber trotzdem das geringe Befallensein überhaupt der männlichen Brustdrüse mit benignen wie auch malignen Tumoren deutlich sichtbar.
Die Abbildung 2 (siehe Seite 73) zeigt die prozentuale Wahrscheinlichkeit, mit der eine Mamma-Erkrankung benignen oder malignen Charakter aufweist. Bezogen auf das Alter steigt

ABB. 1



Altersverteilung der Mammatumore: benigne – – – –
maligne ——

ABB. 2



Malignitätsrate in % pro Altersklasse

Mitte des 50. Lebensjahres das Carcinomrisiko über 50% bis auf 90% um das 80. Lebensjahr und fällt erst dann wieder etwas ab. Für die benignen Mamma-Erkrankungen verhält sich die Wahrscheinlichkeit gegenläufig.

2. Spezielles Patientengut: Mamma-Carcinom-Träger

Im folgenden werden die Fälle der Mamma-Erkrankungen mit malignen Tumorbefunden weiter analysiert.

2. 1 Tumorlokalisation, Tabelle V mit Abbildung

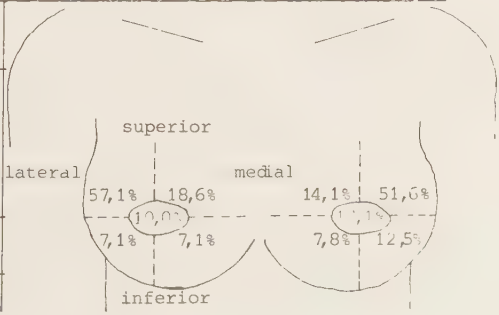
Tabelle V (siehe Seite 75) stellt die Lokalisierung des Tumors in der Mamma bei der Gesamtanzahl von 333 Aufnahmen dar. Trotz der geringen Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen wurde nach Seitenbefall getrennt gezählt, um erkennbar zu machen, daß eine Seitenpräferenz nicht entstanden ist, wie es für die benignen Fälle in Tabelle II scheint. Für den Zeitraum von 1949 bis 1974 ist die genaue Zuordnung nach der augenblicklich international angewandten Quadrantenformel sehr erschwert, da ständig wechselnde Klassifizierungen verwendet wurden, die nun alle in das heutige System umgesetzt werden mußten.
Grenzfälle wurden nicht einfach den Quadranten zugeordnet, sondern getrennt gezählt, um eine möglichst genaue Aufschlüsselung zu gewährleisten.
In der ersten Rubrik wurde der unilaterale, in der zweiten der bilaterale Carcinombefall der Mamma aufgeführt.
Angeschlossen an diese Tabelle wurden die Patienten mit einem Aufnahmebefund, der einen Zustand nach Ablatio zeigte. Diese Sondergruppe wurde unterteilt in Gruppen ohne Lokalrezidiv, mit Lokalrezidiv und ohne Lokalrezidiv aber mit Fernmetastasen, aufgegliedert nach Befall der rechten oder linken Mamma.
Eine direkte Eingliederung in die Quadrantenformel gelang

Tabelle V.

Seitenbefall und Tumorlokalisation nach der Quadrantenformel

Tumorlokalisation	Unilateral re.	Unilateral li.	Bilateral re.	Bilateral li.	Gesamt n	Gesamt %	n	%
1 Quadrant								
superior medial	12	9	1	-	22	8,1		
superior lateral	34	30	6	3	73	26,7	134	49,1
inferior medial	4	2	1	3	10	3,7		
inferior lateral	4	7	1	1	13	4,8		
Mamille	7	9	-	-	16	5,9		
alle 4 Quadranten	8	10	3	6	27	9,9		
2 Quadranten								
beide superiore	6	4	1	-	11	4,0		
beide inferiore	1	1	-	-	2	0,7	52	19,0
beide laterale	4	4	3	1	12	4,4		
auf Quadrantengrenze								
superiorer	8	6	-	-	14	5,1		
inferiorer	-	3	-	1	4	1,5	39	14,3
medialer	1	3	-	-	4	1,5		
lateraler	8	8	-	1	17	6,2		
an Mamma-Grenze								
inferiorer	4	1	-	-	5	1,8		
medialer	1	2	1	-	4	1,5	14	5,1
lateraler	3	2	-	-	5	1,8		
ohne Lokalisation	10	15	4	5	34	12,5	34	12,5
Gesamtfallzahl	115	116	21	21	273	100,0		

Zustand nach Ablatio	Seite re.	Seite li.
ohne Lokalrezidiv	2	6
mit Lokalrezidiv	13	21
ohne Lokalrezidiv, mit Fernmetastasen	15	10
Gesamtfallzahl hier	30	37
oben	115	116
insgesamt	145	153



bei 49,1%. Zur Gruppe der Grenzlinienfälle zählen 14,3%. Die Gruppe mit Tumoren von zwei bis vier Quadranten Größe besteht aus 19,8%. Außerhalb des Brustdrüsenkörpers lag der Tumor bei 5,1%. Leider waren 12,5% der Gesamtzahl der Aufnahmen vor Behandlungsbeginn ohne genaue Tumorlokalisation.
Um die Tumorlokalisation in den Quadranten zu veranschaulichen, wurden Skizzen zur Tabelle V gesetzt. Zum Vergleich der Tumorlokalisation beschloß man international, die Mamma in vier Quadranten und einen Kreisbezirk um Mittelpunkt für die Mamille einzuteilen. So erhält man die superioren medialen und lateralen, sowie die inferioren medialen und lateralen Quadranten.
Aus der Abbildung und der Tabelle V ist die Häufigkeitsverteilung deutlich erkennbar. Mit 37,7% (rechte Mamma) respektive 51,6% (linke Mamma) liegt der Tumor am häufigsten im superioren lateralen Quadranten. Der superiore mediale Quadrant folgt mit 18,6% bzw. 14,1% erst in einigem Abstand. Der Unterschied zwischen den beiden inferioren Quadranten sowie der Mamillengegend ist kaum relevant.
Bei der Gruppe der Grenzfälle lag der Tumor jeweils auf den Grenzlinien zwischen den Quadranten. An erster Stelle liegen auch hier die Tumore auf der Grenze zwischen den superioren und inferioren lateralen Quadranten. Die zweite Stelle haben die Tumore auf der Grenze zwischen den superioren medialen und lateralen Quadranten. Die Grenzfälle auf den inferioren und den medialen Quadrantengrenzen sind äußerst selten.
Die dritte Fallgruppe besteht aus Tumoren, die die Größe eines Quadranten bis zum Befall der ganzen Brust überschreiten. Wieder fällt auf, nach dem Befall aller vier Quadranten in 9,9%, daß die häufigste Tumorlokalisation die beiden lateralen Quadranten umfaßt, beinahe gleichermaßen auch die beiden superioren Quadranten. Ein Tumor, der die beiden inferioren Quadranten ergreift, ist wiederum äußerst selten.
Auch die letzte Gruppe macht mit jeweils unter 1% kaum etwas

aus. Hier wurden die Tumorlokalisationen inferior, medial und lateral des Brustdrüsenkörpers aufgeführt, die bei erster klinischer Untersuchung scheinbar nicht mit der Mamma verbunden waren.

Die an diese Tabelle angehängte Sondergruppe der Patienten mit dem Aufnahmebefund - Zustand nach Ablatio - galt als Vervollständigung der Seitenverteilung. 11,9% dieser Fälle waren ohne Lokalrezidiv, 50,7% aber mit Lokalrezidiv und 37,3% zwar ohne Lokalrezidiv dafür aber mit Fernmetastasen.

Somit ergibt sich von 333 Aufnahmen, beim unilateralen Carcinombefall, eine Gliederung in 43,5% der Fälle für die rechte und 45,9% für die linke Mamma. Der bilaterale Carcinombefall entspricht 10,5% der Gesamtaufnahmen wegen Malignität. Bei 7 Patientinnen wurde gleich bei der Erstaufnahme Bilateralität festgestellt. Dagegen bestand bei 14 Patientinnen ein Intervall zwischen Erkrankung der ersten und der zweiten Mamma. So sind die 28 Doppelaufnahmen zu verstehen.

2. 2 Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und Erstbehandlung, Tabelle VI.

Von der Landbevölkerung nimmt man allgemeinhin an, sie sei in puncto Gesundheitserziehung nicht so aufgeklärt wie die Stadtbevölkerung, sondern etwas nachlässig, gerade in bezug auf Selbstbeobachtung und Bereitschaft zur Vorsorgeuntersuchung. Daß diese Vorstellung nicht zutrifft, zeigt Tabelle VI. Sie gibt Aufschlüsse über das Zeitintervall zwischen dem beobachteten Erkrankungsbeginn und der Krankenhausaufnahme bei den 260 Carcinompatienten (siehe Seite 78).

204 Fälle, entsprechend 78,5%, also die Hauptmasse der Patienten, lassen nicht mehr als 12 Monate verstreichen. Dabei kommen mit 173 Fällen 66,5% der Gesamtzahl der Patienten sogar in den ersten 6 Monaten zur Behandlung. Noch 76 Fälle, fast ein Drittel, 29,2% der Gesamtzahl stellen sich

Tabelle VI.

Zeitintervall vom Erkrankungsbeginn zur Krankenhausaufnahme

Zeitintervall	Fälle ♀	♂	Gesamt	
bis 1 Monat	74	2	76	76=29,2%
1 Monat - 3 Monate	62	-	62	
3 Monate - 6 Monate	35	-	35	173=66,5%
6 Monate - 9 Monate	10	-	10	
9 Monate - 12 Monate	21	-	21	204=78,5%
12 Monate - 18 Monate	2	-	2	
18 Monate - 24 Monate	6	-	6	
24 Monate - 5 Jahre	11	-	11	
mehr als 5 Jahre	9	-	9	
unbekannt	37	-	37	
	267	2	269	
minus Mehrfachzählung	9	-	9	
Gesamtpatientenzahl	258	2	260	

innerhalb des ersten Monats nach Eigenbeobachtung vor. Dicht gefolgt sind sie von der Gruppe mit 62 Fällen, 23,8%, die nach 3 Monaten zum Arzt kommen. Die Patienten mit längeren Zeitdifferenzen gehören wohl auch auf dem Lande zur Seltenheit, wie etwa 9 Fälle mit mehr als 5 Jahren Wartezeit. Leider konnten bei 37 Fällen aus dem Krankenblatt keine Zeitangaben ersehen werden. Für das Endresultat zu berücksichtigen ist, daß bei 9 Fällen durch das Auftreten der Malignomerkrankung der zweiten Mamma zu einem späteren Zeitpunkt mit einem erneuten Zeitintervall eine Doppelzählung erfolgte.

Erwähnenswert ist, daß die beiden männlichen Mamma-Carcinom-Patienten in der frühesten Gruppe, innerhalb Monatsfrist, zur Behandlung kamen. Anscheinend bedingt durch das leichtere Erkennen eines Tumors in einem kleineren Brustdrüsen-

körper und dadurch, daß ein Anschwellen der Brust als ein unmännliches Symbol, besorgniserregend und damit, zur frühen Arztkonsultation entscheidend beitragend, wirkt.

2. 3 TNM-Stadieneinteilung mit C-Schlüssel, Tabellen VII und VIII, Abbildungen 3 und 4.

Durch die Ergebnisse der Tabelle VI ist somit die Befürchtung ausgeschlossen, daß in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen der Häufung der Fälle im späten TNM-Stadium III und einem, sonst vermuteten, größeren Zeitintervall, von Erkrankungsbeginn bis zur Behandlung, besteht. Zumindest ist zu erkennen, daß eine Selbstbeobachtung, die früh zum Arzt zu führen scheint, kaum wirklich zu günstigeren TNM-Stadien und besseren Therapiemöglichkeiten kommen läßt. Eine Eigenuntersuchung muß einfach in ihrer Ergiebigkeit stark beschränkt bleiben, allein schon durch die anatomischen Gegebenheiten.
Die bestehenden Schwierigkeiten bei der Selbstuntersuchung werden erhärtet durch die große iatrogene Fehldiagnosenbreite, die in dieser Studie auch sichtbar wurde. Tabelle VIII wird gerade für die frühen Carcinom-Stadien die eminente Differenz zwischen "nur Palpationsbefund" und "histologisch-operativ" verifiziertem Stadium verdeutlichen können. Warnende Ergebnisse dieser Art sollten zu differenzierteren Untersuchungsmethoden in der allgemeinen Vorsorgeuntersuchung führen. Solche müssen nicht erst erfunden, sondern nur breiter angewendet werden, wie z.B. die Mammographie. Eine Palpation alleine, ob durch die Patientin oder den Arzt, ist eindeutig ungenügend.
Um überhaupt einen Vergleich zwischen den Untersuchungsergebnissen verschiedener Untersucher und den Therapieerfolgen ziehen zu können, wurden alle Malignompatienten neu, nach dem TNM-System des deutschsprachigen Ausschußes der UICC (Union International Contre Cancer) katalogisiert.

Prognostisch ähnliche Tumorfälle in den unterschiedlichen Gruppen wurden von der UICC in vier Stadien unterteilt. Da auch bei Verwendung der gleichen Klassifizierung mehrere Untersucher zu unterschiedlichen Tumorausbreitungsklassen auf Grund verschiedener diagnostischer Methoden kommen, wurde der C-Schlüssel (Certainty: Zuverlässigkeit, Sicherheit) entwickelt. Darin werden die Kriterien, die zur Diagnosefindung führten, klar nach ihrem Wert (C$_1$ am niedrigsten und C$_4$ am höchsten) gestaffelt, von einander abgegrenzt. Erst mit diesem Zusatz ist eine exakte Vergleichsmöglichkeit der einzelnen Patientendaten möglich. In dieser Studie wurde einheitlich der vom deutschsprachigen TNM-Ausschuß modifizierte amerikanische C-Schlüssel ausschließlich zum TNM-System angewandt (zum besseren Verständnis siehe Teil I, Tabellen 1 und 2, Seite 17-19).

Je differenzierter die Diagnostik, desto sicherer ist mit Genauigkeit das richtige TNM-Stadium zu bestimmen. In Tabelle 11 werden die Mammakarzinome mit Zuordnung zu den TNM-Stadien I bis IV, gesichert durch den C-Schlüssel, verteilt (siehe Seite 81). Dabei wurde gleichzeitig noch einmal eine Gliederung des Seitenbefalles und der Bilateralität vorgenommen.

Die Zählung von Fällen entsteht dadurch, daß der Abschluß der Behandlungsfall ist. Das heißt, der einzelne Mammabefund während des jeweiligen Krankenhausaufenthaltes, also bei Bilateralität doppelt, wurde gezählt. Insgesamt sind wurden 2 nicht therapierte Patientinnen nicht gezählt.

Die größte Fallzahl weist das TNM-Stadium III auf (51 Fälle) auf, die 39,8% der Gesamtzahl entsprechen. Hier wurde die Diagnose dieses Stadiums in 82,3% durch C$_4$ gesichert behalten. Das ist der höchste Sicherheitsgrad, der bei einem lebenden Patienten erreicht werden kann.

Die zweitgrößte Fallzahl vereinte das TNM-Stadium II auf sich mit 41 Fällen, die 32,0% der Gesamtzahl entsprechen. Mit C$_4$ gesichert konnten davon sogar 92,7% bestimmt werden.

Tabelle VII.

Einteilung des carcinomatösen Mammabefundes in die TNM-Stadien mit dem C-Schlüssel

C	TNM I uni-	bilateral re.	li.	II uni-	bilateral re.	li.	III uni-	bilateral re.	li.	IV uni-	bilateral re.	li.	C-Gesamt uni-	bilateral re.	li.
1	1	-	-	-	-	-	2	-	-	12	-	-	15	-	-
2	5	-	-	-	-	-	5	-	-	26	-	-	35	-	-
3	2	-	-	3	-	-	8	-	-	1	-	-	14	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	14	2	1	4	-	-	11	-	-	9	-	-	38	2	1
6	13	-	1	82	3	-	102	-	3	23	-	-	220	3	4
7	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2		-	3		
TNM Gesamt	36	2	2	89	3	-	128	-	3	73	-	-	326	5	5
	40			92			131			73			336		

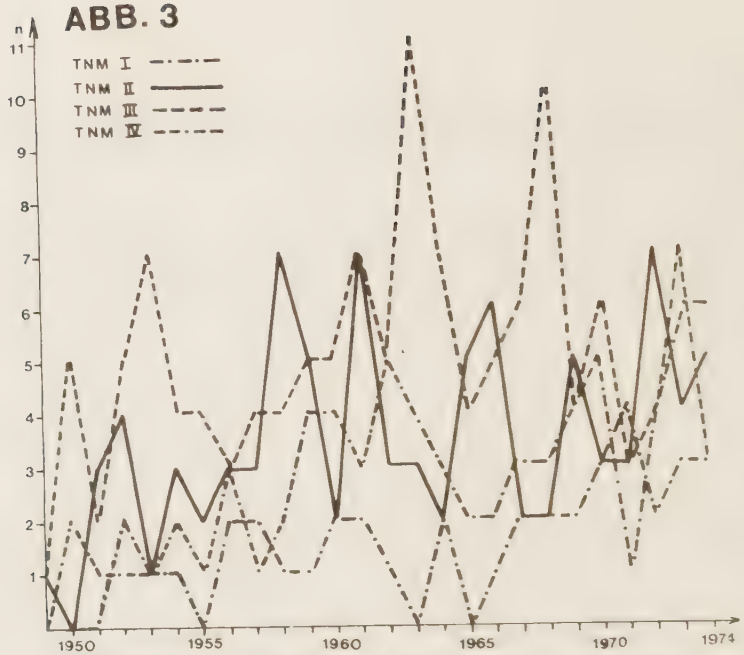
Das prognostisch günstige TNM-Stadium, I, ist mit 40 Fällen, entsprechend 11,9 Gesamtprozent, leider die kleinste Gruppe. Hier wurden von insgesamt 77,5% mit C_6 35,0% und C_5 42,5% gesichert zugeteilt.

Das TNM-Stadium IV macht mit 73 Fällen 21,7% der Gesamtzahl aus. Da in diesem Stadium kaum operiert wird, ist verständlicherweise C_6 nur in 31,5% zur Sicherung erreicht worden. Dagegen wurde in 35,6% C_2 genutzt. Auch das ist einsichtig, da mit C_2 die Röntgendiagnostik, für die das Stadium IV bezeichnenden Metastasen, wirksam wird.

Durch die Intensivierung der Vorsorgeuntersuchungen in den letzten Jahren, sowie die öffentliche Diskussion durch die Medien wurde eine Verschiebung in der Stadieneinteilung zu den jüngeren Stadien hin im Verlauf der letzten 25 Jahre erwartet.

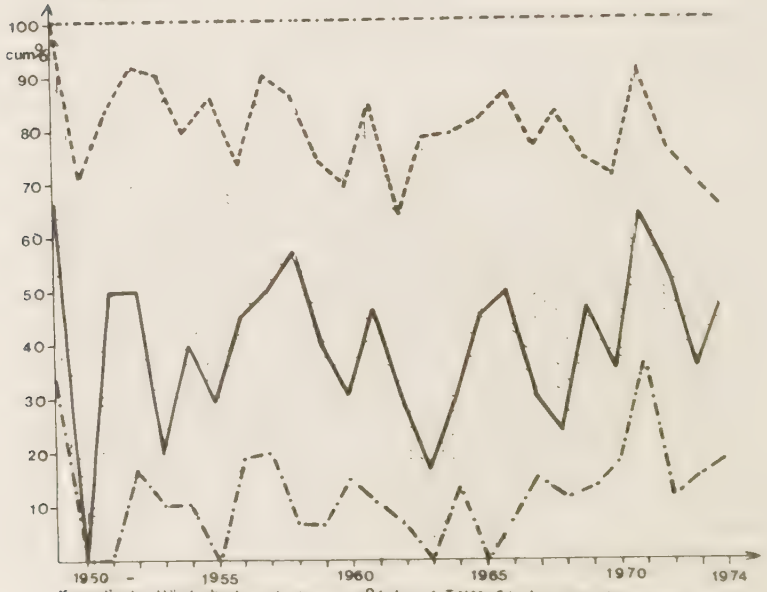
Abbildung 3 (siehe Seite 82) zeigt, daß im Krankengut der Städtischen Krankenanstalten in Salzgitter-Lebenstedt von

ABB. 3



Verteilungskurven der TNM-Stadien I – IV ; Fallzahlen von 1949 – 1974

ABB. 4



Kumulierte Häufigkeitsverteilung in % der 4 TNM-Stadien pro Jahrgang

1949 bis 1974 sich diese Erwartung nicht erfüllt hat. Insgesamt steigen zwar die Behandlungsfälle mit den Jahren an, während aber die Anteile der TNM-Stadien in den einzelnen Jahren fast gleich bleiben.
Noch deutlicher ist die relativ gleichmäßige Verteilung über die 26 Beobachtungsjahre in Abbildung 4 zu erkennen. Durch die Darstellung der Häufigkeit in kumulierten Prozent läßt sich auch sehr gut zeigen, daß der Hauptanteil der Patienten mit den TNM-Stadien II und III zur Behandlung kommt (punktiertes Feld). Über den Beobachtungszeitraum blieb dieser Anteil fast gleich. Auch das Verhältnis der beiden Stadien II und III zueinander blieb fast konstant, wobei das Stadium III um ein geringes größer ist als Stadium II.
Die oben erwähnten Schwierigkeiten bei exakter Feststellung des Ausbreitungsgrades eines Mamma-Carcinoms, zeigen sich in der Differenz des Aufnahmebefundes zur Schlußdiagnose. Tabelle VIII (siehe Seite 84) unterstreicht die Wichtigkeit der konkreten Angabe der Kriterien, die zu einer Zuordnung in eines der TNM-Stadien führt. Der Aufnahmebefund erreicht normalerweise nur C_1 bis C_2, in seltenen Fällen C_4. Die Abschlußdiagnose enthält in der Hauptsache C_3, weniger C_2 oder [illegible]
se muß sich beim Vergleich verschiedener Kollektive und ihrer Resultate niederschlagen.
Die fortgeschrittenen Tumorstadien sind leichter diagnostizierbar, da ihre Merkmale schon mit den einfachsten Methoden "ins Auge stechen". So sind im TNM-Stadium IV Aufnahmebefund und Enddiagnose, 22,0% bzw. 21,7%, fast identisch. Auch im TNM-Stadium III liegen Aufnahmebefund und Enddiagnose mit 41,7% und 39,0% sehr dicht beieinander.
Die beunruhigende Differenz zwischen Palpationsbefund bei der Aufnahme und tatsächlichem TNM-Stadium in der Abschlußdiagnose tritt in den frühen Stadien I und II auf. Gerade das günstige Stadium I wurde in mehr als 50% fälschlich durch Palpation festgestellt, während es sich schon um Sta-

Tabelle VIII.

Mit C-Schlüssel verifizierte Differenz zwischen TNM-Aufnahmebefund und TNM-Enddiagnose.

Enddiagnose / Aufnahmebefund		TNM I	TNM II	TNM III	TNM IV	Gesamtaufnahmebefunde n	Gesamtaufnahmebefunde %
TNM	I	35	45	7	-	87	25,9
	II	2	29	4	-	35	10,4
	III	2	17	119	2	140	41,7
	IV	1	1	1	71	74	22,0
Gesamt-enddiagnosen	n	40	92	131	73	336	
	%	11,9	27,4	39,0	21,7		100,0

dium II handelte, wie sich später durch die Therapie herausstellte. Dieses Ergebnis kehrt sich für Stadium II fast um. Wenig mehr als ein Drittel der Endfallzahlen wurde bei der Aufnahme richtig für Stadium II gehalten. Offensichtlich liegen die umgekehrt proportional laufenden Fallzahlen für die Stadien I und II bei der Aufnahme an der Schwierigkeit, durch Palpation den tatsächlichen Lymphknotenbefall zu verifizieren. Wieder wird deutlich, wie wichtig die Abgrenzung des Stadium I, ohne Lymphknotenbefall, vom Stadium II, mit Lymphknotenbefall, ist und wie ungenau die derzeitig angewandten Diagnostika sind.

3. Bei den Carcinom-Patienten angewandte Therapieformen.

Die Problematik, die sich schon bei der Stadieneinteilung bemerkbar macht, spiegelt sich in den vielfältigen Möglichkeiten der Therapiekombination wieder.

3. 1 Kombinationen der Therapie und ihre Abhängigkeit, Tabelle IX, Abbildungen 5 und 6.

Tabelle IX führt für 338 Aufnahmefälle die 31 Variationen der Therapie auf, die in dieser Studie angewandt wurden (siehe Seite 86). 83,4% erhielten eine Therapie, die eine Operation einschloß, gegenüber 16,6% mit einer Therapie ohne operatives Vorgehen. Von letzteren blieb die Hälfte ohne kausale oder sogar ohne jegliche Therapie. Sie entsprechen 7,4% der Gesamtzahl.
Radiatio als alleinige Therapie wurde von allen Therapiemöglichkeiten mit 1,2% am geringsten eingesetzt. Die größte Fallzahlenmenge dieser Studie erbringen die operativen Therapiekombinationen mit 40,2%. 61,0% davon entfallen besonders auf eine Operation kombiniert mit Nachbestrahlung.
An zweiter Stelle der Gesamtwertung stehen die Therapiekombinationen mit Zytostatika mit 29,6%. Fast die eine Hälfte dieser Gruppe fällt auf eine operative Therapie mit Zytostatikagabe und etwas weniger als die andere Hälfte auf eine Operation mit Nachbestrahlung und Zytostatikagabe.
Mit 16% der Gesamtsumme schon im größeren Abstand zu den beiden oben genannten Therapievariationen liegen Therapiekombinationen mit Hormonen. Hier liegen die zahlreichsten Fälle mit 50,0% bei der Kombination von Operation mit Nachbestrahlung und Hormongabe.
Die zweitseltenste Therapievariation im Krankengut aus Salzgitter-Lebenstedt beinhaltet die Kastration mit 5,6%.
Bei Darstellung der drei über den Beobachtungszeitraum am häufigsten verwandten Therapiekombinationen wurde in Abbil-

Tabelle IX.

Aufgliederung der Carcinomfälle nach Therapiekombinationen

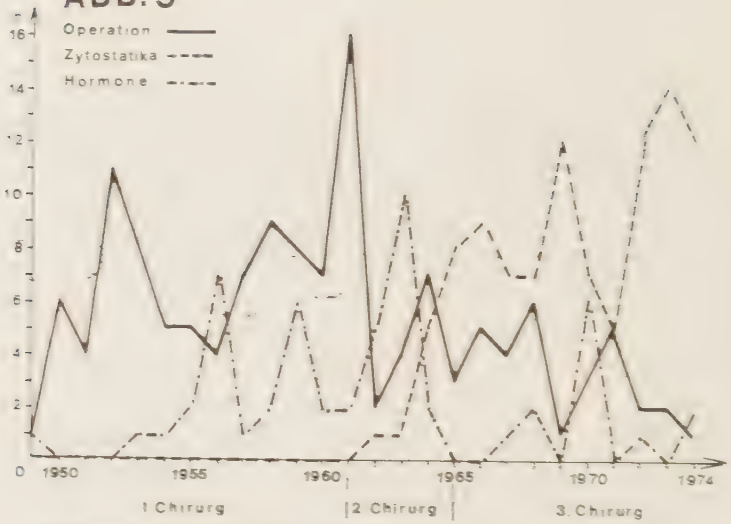
Therapiekombinationen		mit Operation	ohne Operation	Gesamt n	%
T	1:nicht kausal	-	23	25	7,4
	2:Keine	-	2		
S	1:allein	-	4	4	1,2
C	1:allein	45	-	136	40,2
	2:Op+VR	2	-		
	3:Op+NR	83	-		
	4:Op+VR+NR	6	-		
E	1:allein	-	9	100	29,6
	2:Z +R	2	3		
	3:Z +Op	46	-		
	4:Z +Op+VR	3	-		
	5:Z +Op+NR	36	-		
	6:Z +Op+VR+NR	3	-		
H	1:allein	-	7	54	16,0
	2:H +R	-	1		
	3:H +Op	2	-		
	4:H +Z	-	4		
	5:H +Op+VR	1	-		
	6:H +Op+NR	27	-		
	7:H +Op+VR+NR	4	-		
	8:H +Z +R	-	1		
	9:H +Z +Op	1	-		
	11:H +Z +Op+NR	6	-		
K	1:allein	-	1	19	5,6
	4:K +Z	-	1		
	6:K +Op+VR	1	-		
	7:K +Op+NR	3	-		
	11:K +Z +Op+NR	6	-		
	13:K +H +Op+NR	6	-		
	14:K +H +Op+VR+NR	1	-		
	15:K +H +Z +Op+NR	1	-		
Gesamtfälle	n	283	58	338	
	%	83,4	16,6		100,0

T: Therapie, R: Radiatio, V: Vor-R., N: Nach-R., Op: Operation, E: Zytostatika, H: Hormone, K: Kastration.

dung 5 etwas interessantes sichtbar (Abbildungen 5 und 6 siehe Seite 88). Die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Möglichkeiten ist hier noch von anderen Faktoren als dem vorliegenden Tumorstadium einer Patientin abhängig. Innerhalb der Zeit von 26 Jahren führten drei chirurgische Chefs zu jeweils unterschiedlichen Bevorzugungen von Therapiekombinationen. Außerdem kamen in diesem Zeitraum zwei adjuvante Therapien mehr zur Anwendung.
So wurde in der Zeit von 1949 bis 1960, zur Amtszeit des ersten Chirurgen die operative Therapie allein oder kombiniert mit Radiatio ganz klar bevorzugt. Das ist auch aus der prozentualen Verteilung in Abbildung 6 deutlich ablesbar. Zusätzlich begann hier in ansteigendem Maße die erste adjuvante Therapie, nämlich mit Hormonen.
Die Amtszeit des zweiten Chirurgen war von 1961 bis 1965 zwar relativ kurz, aber trotzdem ist ein krasser Wechsel in beiden Abbildungen ausgeprägt. Hormontherapie als Adjuvans hält sich mit Operation plus Radiatio die Waage. Mit Beginn dieses Zeitabschnittes tritt ein neues Adjuvans hinzu, die Zytostatikatherapie. Besonders in Abbildung 6 kommt der steile Anstieg um 1965 zur Geltung.
Von 1965 an, mit Antritt des dritten Chirurgen, bis 1974 tritt die Hormontherapie als Adjuvans zurück. Die Operation allein und mit Radiatio kombiniert bleibt als Grundtherapie erhalten. Die zusätzliche Gabe von Zytostatika in über 50% aller Fälle wurde hier zur Therapie der Wahl.

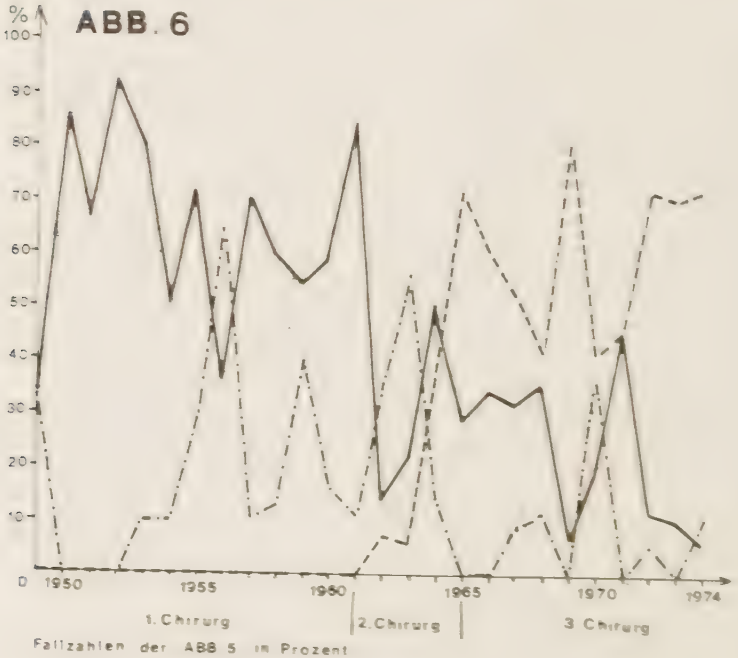
Von den Schwankungen über die Jahre 1949 bis 1974 unbeeinflußt bleiben die wenigen Fälle, für die keine kausale Therapie mehr, nur die Radiatio oder eine Kastration angesetzt wurde.

ABB. 5



Verteilungskurven dreier Therapiekombinationen (O, Z, H) während der Amtszeit dreier chirurgischer Chefärzte

ABB. 6



Fallzahlen der ABB 5 in Prozent

3. 2 Operationsmethoden, Abhängigkeit der Anwendung, Tabelle X, Abbildungen 7 und 8.

Als nächster Schritt ist interessant zu sehen, ob von den verschiedenen Chirurgen jeweils andere Operationsmethoden gewählt wurden. Das Ausmaß des sichtbaren Tumorbefalls ist nach der klassischen Ansicht kaum ausschlaggebend für die Art der Operation an sich. Es änderte sich hier nicht die Methode bei einem Operateur zwischen Stadium I und II. Das Stadium III (und ein Teil Stadium IV mit Vorbehalt) fordert nur eine stärkere Radikalität bei gleicher Operationsmethode. Die Unsicherheit, gegeben durch die Unfähigkeit, die Tumorgröße, die Tumorlokalisation und den Lymphknotenbefall von außen ohne besondere Hilfsmittel und auch mit differenzierteren Mitteln nicht genau bestimmen zu können, zeigte sich in der Therapiekombinationsvielfalt und dem neuerwachten Disput über die Operationsmethode. Dabei ist es den Beteiligten klar, daß die Operation an sich bis jetzt immer noch die Primärtherapie der Wahl ist.
In Tabelle X wurden die insgesamt 282 operativ versorgten Fälle den 8 Operationsformen zugeordnet.

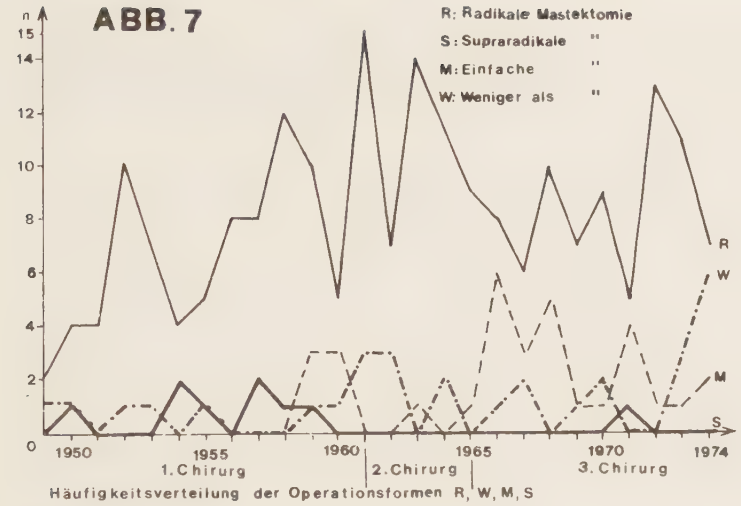
Tabelle X.
Gliederung der in dieser Studie angewandten Operationen

Operationsformen	Fälle n	%
W : Weite Totalexzision	29	10,3
Teilmastektomie	1	0,4
M : Simple Mastektomie	16	5,7
Modifizierte Radikale Mastektomie (Form a)	11	3,9
unvollständige Radikale Mastektomie	5	1,7
R : Radikale Mastektomie	136	48,2
erweiterte Radikale Mastektomie	75	26,6
S : Supraradikale Mastektomie	9	3,2
Operationsgesamtfallzahl	282	100,0

Die Operationsformen wurden vom geringsten Ausmaß bis zur Supraradikalität geordnet. Die Weite Totalexzision mit 10,3% und die Teilmastektomie mit 0,4% sind weniger als eine Mastektomie (W). Die Simple Mastektomie mit 5,7%, die Modifizierte Radikale Mastektomie Form a: Mastektomie + Axilladissektion, mit 3,9% und die unvollständige Radikale Mastektomie: Mamma + Musculus pectoralis major-En bloc-Resektion, mit 1,7% gelten zusammen als Mastektomie-(M)-Gruppe (siehe Abbildungen 7 und 8 Seite 91). Die radikale Hauptoperationsform (R) setzt sich zusammen aus der Radikalen Mastektomie: Mamma + M.pec.maj.-En bloc-Resektion + Axilla, mit 48,2%, fast der Hälfte der Gesamtfallzahl, und aus der erweiterten Radikalen Mastektomie: Mamma + M.pec.major + minor-En bloc-Resektion + Axilla, mit 26,6%. Die Supraradikale Mastektomie (S): Mamma + M.pec.maj. + min.-En bloc-Resektion + Axilla + Noduli lymphatici infra- + supraclaviculares + mammariae internae, wurde nur in 3,2% angewandt. Die dazugehörigen Abbildungen 7 und 8 auf Seite 91 zeigen die Häufigkeitsverteilung der vier Operationsgruppen in den Jahren 1949 bis 1974 am Krankengut von Salzgitter-Lebenstedt in Fallzahlen und prozentual.

Insgesamt ist ein Anstieg der operativ versorgten Fälle zu verzeichnen. Die beiden radikalen Operationsformen zusammen (R) scheinen im Kurvenverlauf auch noch von der Amtszeit der verschiedenen chirurgischen Chefärzte abzuhängen.

Der erste Chirurg bevorzugte zwischen 55% und 100% diese Form, während er die anderen Methoden weniger aber unter sich gleich viel, ebenso die Supraradikale Mastektomie, anwandte. Ab 1961, mit Beginn der Amtszeit des zweiten Chirurgen, erreichen die radikalen Formen keine 95% mehr, wobei die weniger als eine Mastektomie beinhaltenden Formen (W) zunehmen. Die Supraradikale Mastektomie (S) kommt erst wieder , allerdings nur in einem Fall, in der Amtszeit des dritten Chirurgen vor. Hier wird die radikale Operationsform (R) sogar nur zwischen 47% und 92% maximal angewandt. Dafür



Häufigkeitsverteilung der Operationsformen R, W, M, S

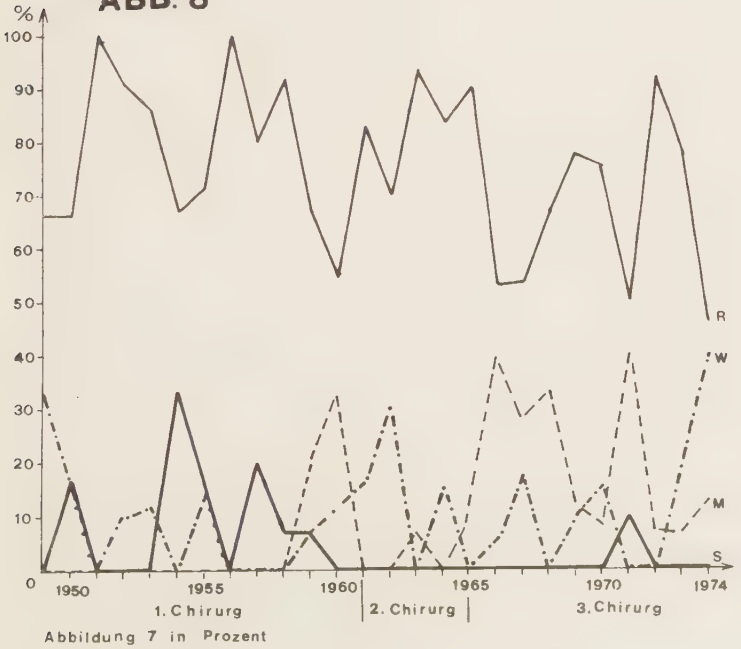


Abbildung 7 in Prozent

erreichen die einfachen Mastektomieformen (M) eine Anwendungshäufigkeit von 40%. Ebenso nimmt der Anteil der Operationsformen, die weniger als eine Mastektomie beinhalten, stetig zu.
Obwohl bis jetzt nur leicht angedeutet, ist doch eine Tendenz zu erkennen, die Operationsform nach dem individuell vorliegenden Tumorfall zu moderieren. Die fast strikte Anwendung einer Operationsform, unabhängig vom Tumorstadium, wie dem Zeitgeist entsprechend unter der Regie des ersten Chefarztes, wird von den beiden Nachfolgern in zunehmendem Maße zugunsten einer fallabhängigen Therapiewahl verlassen.

4. Überlebenszeit der vom 1.1.1949 bis 31.12.1974 behandelten Carcinom-Patienten.

Inwieweit durch das Tumorstadium, die Therapie- und die Operationsmethodenwahl die Überlebenszeit beeinflußt werden kann oder nicht, wird im folgenden untersucht.

4.1 Überlebenszeiten, Tabelle XI, Abbildungen 9 und 10,

Tabelle XI (siehe Seite 93) zeigt eine detaillierte Aufteilung der Überlebenszeit in 11 Zeitabschnitte. Der Überlebenszeitraum wurde errechnet vom Aufnahmedatum an, mit dem 1.1.1949 und dem 31.12.1974 als Grenzdaten. Das Patientengut erfaßt die Mamma-Carcinom-Träger der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Salzgitter-Lebenstedt mit der Gesamtzahl von 260 Patienten.
Die bei einigen Patienten entstehende Zeitdifferenz bei Bilateralität des Mamma-Carcinoms wurde gesondert in einer Rubrik berücksichtigt, mit Einhalb-Rechnung für Befall einer Mamma.
Ebenso mußten 25 Patienten gesondert aufgeführt werden, von denen in 4 Fällen trotz intensiver Nachforschungen nur die Tatsache, aber nicht der Zeitpunkt des Todes ermittelt wer-

Tabelle XI.

Überlebenszeit-Aufteilung der Carcinompatienten vom Aufnahmedatum bis zum Stichtag, den 31.12.1974

Überlebenszeit	Status mit Therapie			ohne Therapie		Differenz bei Bilateralität				Gruppenfallzahlen		
	U	T	L	T	L	T		L		U	T	L
						r	l	r	l			
bis 1 Monat		6	2			½						
1 - 3 Monate		2	1									
3 - 6 Monate		3	2	1							27	9
6 - 12 Monate		14	4				½					
1 - 3 Jahre		59	21		1			½				
3 - 5 Jahre		17	12								76	34 ½
5 - 8 Jahre		24	8				½		½			
8 - 10 Jahre		10	6						½		34 ½	15
10 - 15 Jahre		7	12									
15 - 20 Jahre		4	9					½			12 ½	26 ½
⩾ 20 Jahre		1	5			½						
unbekannt	21	4								21	4	
	21	151	82	1	1	1	1	1	1	21	154	85
Gesamtfälle	254			2		4				260		

den konnte, sowie 21 therapierte Fälle, entsprechend 8,3% der Gesamtzahl, bei denen weder Tod noch Überlebenszeit bekannt waren.

Die 11 Überlebenszeiträume wurden zu 4 Zeitraumgruppen zusammengefaßt:

von einem Tag bis einschließlich einem Jahr,
mehr als einem Jahr bis einschließlich fünf Jahren,
mehr als fünf Jahren bis einschließlich zehn Jahren,
mehr als zehn Jahren.

Innerhalb der drei Patientengruppen, mit Therapie, ohne The-

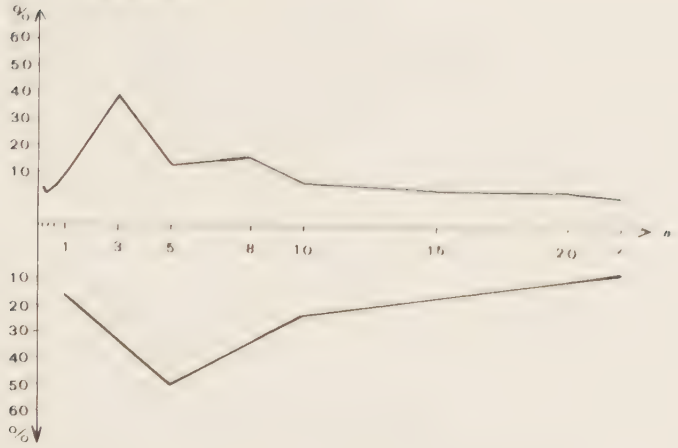
rapie, Bilateralität mit Zeitdifferenz, erfolgte eine Unterteilung der Patienten in U = unbekannt, T = tot und L = lebend, zum Stichtag, den 31.12.1974, in der bilateralen Gruppe außerdem in r = rechte Mamma und l = linke Mamma.

Mit 0,8% der Gesamtfälle besteht die kleinste Gruppe aus zwei Patientinnen ohne Therapie, wegen Inoperabilität bedingt durch den Allgemeinzustand. Von diesen beiden verstarb eine Patientin innerhalb des ersten halben Jahres. Die andere lebt noch drei Jahre nach der Diagnosestellung.

Die Gruppe der Patientinnen mit bilateralem Carcinom setzt sich aus vier Patientinnen zusammen, von denen zwei noch leben und zwei verstorben sind.
Zu dieser letztgenannten Gruppe gehört der interessante Fall einer Patientin, die ein Carcinom der rechten Mamma 48 Jahre überlebte. 9 Jahre nach dem Befall der rechten Seite wurde ein Tumor der linken Seite mit gutartigem Befund entfernt. Weitere 33 Jahre später fand man links dann auch ein Carcinom, das die Patientin 6 Jahre und 9 Monate überlebte. Sie verstarb an Metastasierung des Mamma-Carcinoms.
Die beiden lebenden Patientinnen liegen trotz bilateral auftretenden Mamma-Carcinomen und Zeitdifferenz in den Gruppen mit längeren Überlebenszeiten. So überlebte eine Patientin mehr als 15 Jahre den Carcinombefall der einen und nun schon mehr als 8 Jahre der Carcinombefall der anderen Mamma.

Von der Hauptgruppe der 254 Patienten mit Therapie sind 66,2% tot und 32,7% leben noch. Wie aus Abbildung 9 (siehe Seite 96) ersichtlich ist, liegt der Hauptteil der Verstorbenen (44,1%) in der Überlebenszeitgruppe von einem bis zu drei Jahren. Weitere 16.0% überlebten fünf bis acht Jahre und bilden somit einen zweiten Gipfel.
Bei Betrachtung der Überlebenszeit der lebenden Patienten ist zu bedenken, daß die kurzen Zeiten, bis einschließlich

ABB. 9



Überlebenszeiten der Verstorbenen, oben detailliert, unten zusammengefaßt.

ABB. 10

Überlebenszeiten der lebenden, oben detailliert, unten zusammengefaßt.

fünf Jahre, durch den Behandlungsbeginn nach 1969 gegeben sind. Von den am 31.12.1974 noch lebenden Patienten konzentriert sich mit 25,6%, wie bei den Verstorbenen, die Hauptmasse auf den Zeitraum von einem bis zu drei Jahren. Weitere 14,6% haben eine Überlebenszeit von drei bis fünf Jahren. Mit einem zweiten Anstieg erreichten ebenso 14,6% eine Überlebenszeit von 10 bis zu 15 Jahren.
Bei Betrachtung der zusammengefaßten vier Überlebenszeitabschnitte (siehe Abb. 9 und 10 jeweils die untere Kurve) bei der Kurve der Lebenden steigt ein zweiter Gipfel zu den langen Überlebenszeiten auf. Die meisten Fälle, mit 40,2%, bilden ein Maximum im Zeitabschnitt von einem bis zu fünf Jahren, der zu beiden Seiten auf unter 20% abflacht, dann für die mehr als 10 jährige Überlebenszeit auf 31,7% wieder ansteigt.

4. 2 TNM-Stadium in Korrelation zur Überlebenszeit, Abbildung 11 und Abbildung 12.

Faktoren, die die Überlebenszeitspanne der Carcinom-Patienten mitbestimmen, sind aus der Literatur hinreichend bekannt. Danach übt das Tumorstadium einen großen Einfluß aus.
In Abbildung 11 (siehe Seite 97) ist die Gruppe der verstorbenen Patienten (liegende Kästchen) in Gegenüberstellung zu den lebenden Patienten (stehende Kästchen) jeweils nach dem Tumorstadium und dem Überlebenszeitraum dargestellt.
Hier wird deutlich, daß die Mehrzahl der Überlebenden, auch mit langen Überlebenszeiten im Stadium II liegt. Das Stadium IV dagegen hat keine lebenden Patienten aufzuweisen.
Bei den Verstorbenen liegt das Hauptgewicht im Stadium III auf den kurzen Überlebenszeitspannen (siehe Seite 98,Abb.12).
Insgesamt ist die Verteilung der TNM-Stadien in diesem Krankengut zu bedenken. Dazu mögen die Tabellen VII und VIII herangezogen werden (siehe Seite 81 und 84).
Vergleicht man den Anteil der lebenden Patienten zu dem der

Abbildung 11.

Korrelation zwischen den toten und den lebenden Carcinompatienten in den 4 Überlebenszeitphasen zu den TNM-Stadien.

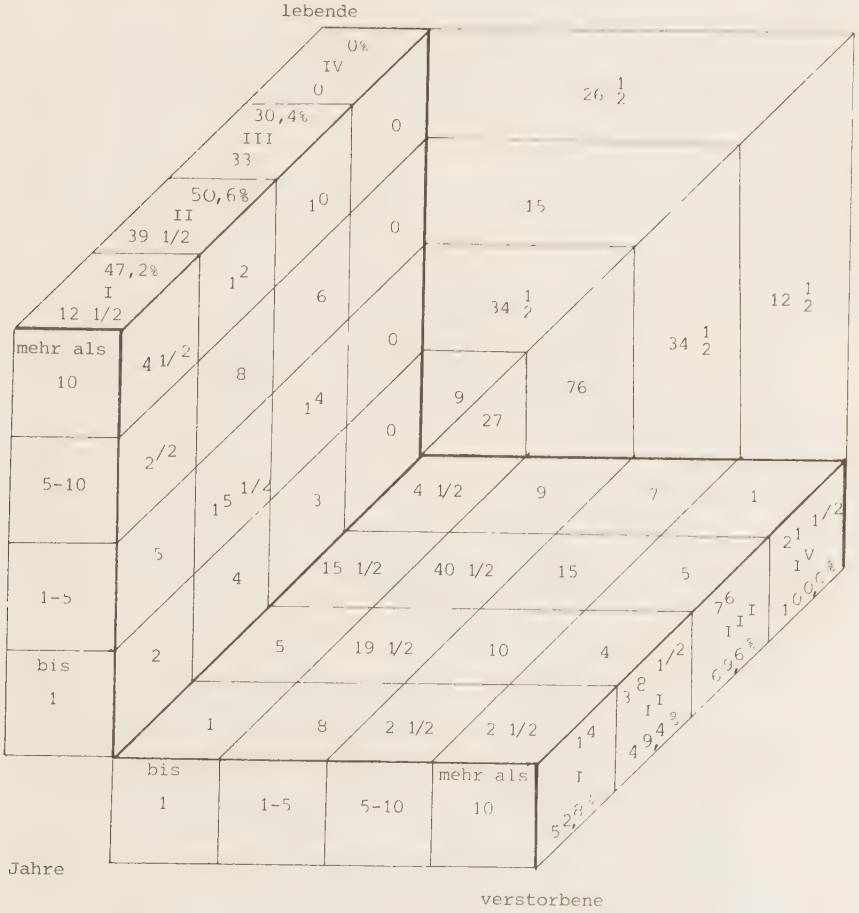
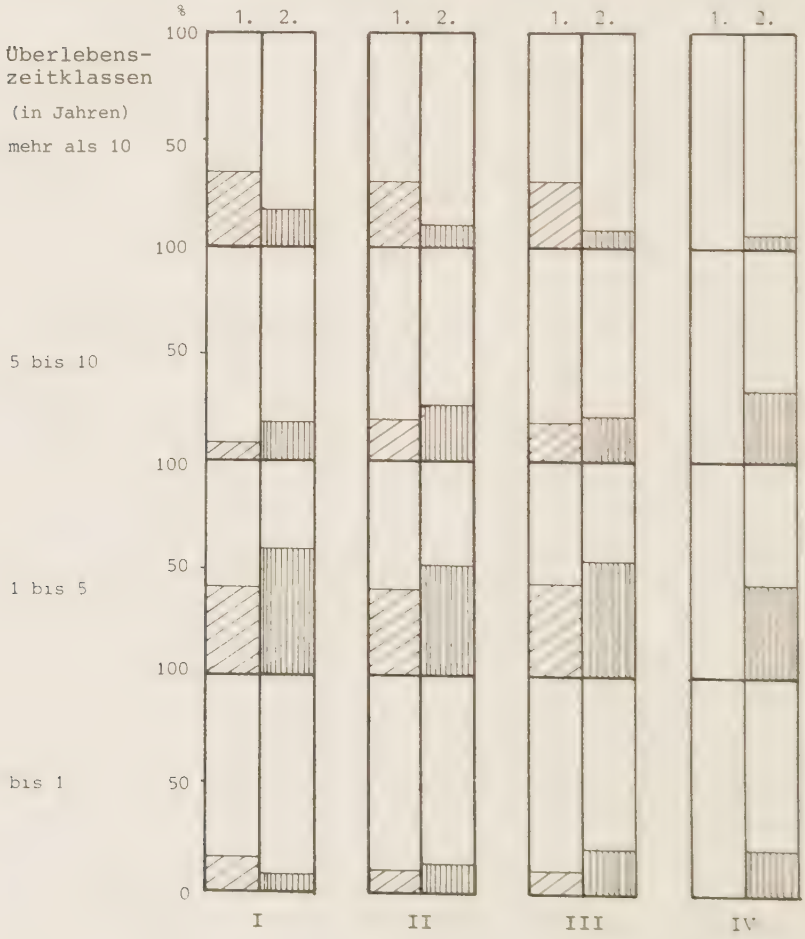


Abbildung 12.

Verteilung der Carcinomfälle auf vier Überlebenszeitklassen (geordnet nach TNM-Stadien).

Nach Abschluß der Studie konnten folgende Gruppen:
1. Bei Abschluß der Studie noch lebende Patienten,
2. Bei Abschluß der Studie bereits verstorbene Patienten,
jeweils einer der vier Überlebenszeitklassen zugeordnet werden.



Verstorbenen, so erkennt man, daß er sich stadienabhängig verhält. Im Stadium I ist das Verhältnis lebender zu toten Patienten fast 50% : 50%. Im Stadium II ist es ebenso, siehe auch Abbildung 12 . Dagegen schlägt es im Stadium III stark zum Negativen aus mit 30% : 70%. Das Verhältnis im Stadium IV ist extrem schlecht mit 0% : 100%.
Aus dieser Darstellung ist ersichtlich, daß sich mit steigendem TNM-Stadium die Überlebenschancen rapide verringern.

4. 3 Therapiewahl in Korrelation zur Überlebenszeit, Tabelle XII.

Ob diese Chance durch unterschiedliche Therapiekombinationen zu beeinflussen ist, wurde in Tabelle XII (siehe Seite 100) untersucht.
Hier wurden die Patienten der vier Überlebenszeitabschnitte nach den TNM-Stadien I bis IV gegliedert und den Therapiekombinationsformen T (Therapie), R (Radiatio), O (Operation), Z (Zytostatika), H (Hormone), K (Kastration) zugeordnet.
99 Fälle mit bekannter Therapie wurden in einer Sonderrubrik aufgeführt, 27 davon hatten eine unbekannte Überlebenszeit, 72 Fälle erhielten eine Zweittherapie bei Wiederaufnahme. Unter die letztgenannte Gruppe zählen auch die 4 Fälle (1,2%) mit alleiniger Radiatio, die somit in der Überlebenszeit-Staffelung entfallen.
Die größte Fallzahl mit 136, entsprechend 40,2%, und zugleich das günstigste Verhältnis der Überlebenszeiten fällt auf die Operationstherapie, zum Teil kombiniert mit Radiatio. Hier liegt die Betonung auf den langen Überlebenszeiten. Achtet man zusätzlich auf das Tumorstadium, so erkennt man, trotz geringer Zahlenmengen in den Untergruppen, das sehr gute Ergebnis im Stadium II.
An zweiter Stelle der Gesamtwertung liegen die Kombinationen mit Zytostatika in 100 Fällen (29,6%). Bei dieser Therapievariation ist für die Überlebenszeit zu bedenken, daß

Tabelle XII.
Korrelation der Überlebenszeit mit dem TNM-Stadium und den Therapiekombinationen.

	TNM-Stadium bei 4 Überlebensphasen																U	M	n
	I				II				III				IV				Gesamt						
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
T		1	1					1				1	5	2	4		5	3	5	2		10	25
R																						4	4
O	1	7	2	5	2	8	11	10	6	16	13	9		3	5	2	9	34	31	26	18	18	136
Z	3	3			7	22	6		7	17	4	1	2	4	1		19	46	11	1	5	18	100
H		1				1		3	1	12	3	3	4	4	2	2	5	18	5	8	2	16	54
K				1		2		2		6								8		3	2	6	19
	4	12	3	6	9	33	17	16	14	51	20	14	11	13	12	4	38	109	52	40	27	72	
n	25				75				99				40								99		338

U:unbekannte Überlebenszeit, M:Mehrfachaufnahme, 1:bis 1 Jahr, 2:1 bis 5 Jahre, 3:5 bis 10 Jahre, 4:mehr als 10 Jahre, n:Gesamtzahl, T-R-O-Z-H-K: siehe Text Seite 99.

sie überhaupt erst seit 1962 Anwendung findet. Somit kann das Verhältnis der Zahlen in den Überlebensphasen nicht sonderlich günstig aussehen. Über die 10 und mehr als 10 Jahre Überlebenszeit ist bis jetzt noch keine Aussage für irgendein Stadium bei zusätzlicher Zytostatikagabe abzulesen.
Vor der Ära der Zytostatika lag die adjuvante Therapie mit Hormonen im Vordergrund. Obwohl, hinsichtlich der Langzeiterwartung, das Verhältnis der Überlebenszeiträume zueinander hier günstiger wirkt, sind bei 54 Gesamtfällen (16,0%) die Zahlen in den Untergruppen für eine echte Aussage zu gering.
Dasselbe gilt für die Gruppe der 25 Patienten (7,4%) ohne

kausale Therapie, die erstaunlich günstige Verhältniszahlen bringt.
Noch weniger sagt die selten angewandte (19 Fälle: 5,6%) zusätzliche Kastration aus.
Betrachtet man insgesamt die Überlebenszeiten genauer in Korrelation zum TNM-Stadium, so fallen besonders die operative Therapie teils mit Radiatio und die adjuvante Zytostatikatherapie auf. Die größten Fallzahlen mit den längsten Überlebenszeiten liegen eindeutig im Stadium II bei operativer Therapie. Bei der Zytostatikatherapie ist durch die kurze Anwendung eine günstige Beurteilung vorsichtig einzuschätzen, da sie noch einer längeren Beobachtungszeit bedarf, um vergleichbar zu werden.

4. 4 Operationsmethode in Korrelation zur Überlebenszeit, Tabelle XIII.

Die günstigste Überlebenszeit ist bis jetzt durch die operative Therapie erlangt worden. Da die Form, die Ausdehnung der Operation sich zu wandeln beginnt, von radikal zu mehr konservierend, ist der Nachweis einer Korrelation mit den TNM-Stadien zur Überlebenszeit wichtig.
In Tabelle XIII (siehe Seite 102) werden die operativ versorgten Carcinomfälle, ähnlich der Tabelle XII (siehe Seite 100), mit Unterteilung in die 8 Operationsformen und die TNM-Stadien nach den 4 Überlebenszeitgruppen gegliedert.
Hier wurden ebenso in einer Sonderrubrik die Fälle mit unbekannter Überlebenszeit bzw. Zweittherapie bei Wiederaufnahme aufgeführt, mit einer Gesamtzahl von 69 (24,5%).
Die Aufteilung nach den TNM-Stadien und das Verhältnis der Überlebenszeiten haben das gleiche Fallzahl-Maximum im Stadium III mit 34% insgesamt, sowie für den Überlebenzeitraum von einem bis zu fünf Jahren mit 36,5%.
Bei der Radikalen Mastektomie (f) mit der größten Fallzahl (136 Fälle: 48,2%) liegen die Überlebenszeiten mit dem glei-

Tabelle XIII.
Korrelation der Überlebenszeit mit dem TNM-Stadium und den Operationsformen.

	TNM-Stadium bei 4 Überlebensphasen																				U / M	n
	I				II				III				IV				Gesamt					
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
a		2		2			1		2			1					2	2	1	3	21	29
b										1								1				1
c	1	4			1	1	1		1	2	3				1	1	3	7	5	1		16
d				1	2			1	1	3							3	3		2	3	11
e		3							1								1	3			1	5
f	2	2	1	2	4	19	10	8	5	25	9	6	2	6	3	2	13	52	23	18	30	136
g			1	2	1	13	5	5	2	16	6	6	2	2	2		5	31	14	13	12	75
h								1	1	4	1						1	4	1	1	2	9
	3	11	2	4	8	33	17	15	13	51	19	13	4	8	6	3	28	103	44	38		
n		23				73				96				21							69	282

U:unbekannte Überlebenszeit, M:Mehrfachaufnahme, n:Gesamtzahl, a:Weite Totalexzision, b:Teilmastektomie, c:Simple Mastektomie, d:Modifizierte Radikale Mastektomie Form a, e:unvollständige Radikale Mastektomie, f: Radikale Mastektomie, g:erweiterte Radikale Mastektomie, h:Supraradikale Mastektomie, 1 - 4:siehe Tabelle XII Seite 100.

chen Schwerpunkt auf der Gruppe von einem bis fünf Jahren mit 52 Fällen. Über die einzelnen TNM-Stadien verfolgt, verschiebt sich das Gewicht kaum zu längeren Überlebenszeiten. Andeutungsweise geschieht es vielleicht im Stadium II mit 1. 4, 2. 19, 3. 10, 4. 8 Fällen.
Die erweiterte Radikale Mastektomie (g) verhält sich bei 75 Fällen (26,6%) insgesamt betrachtet genauso.
Über die Supraradikale Mastektomie (h), sowie die mehr erhaltenden Operationsformen, wie die Weite Totalexzision (a), die Teilmastektomie (b), die Simple Mastektomie (c), die Mo-

difizierte Radikale Mastektomie Form a (d) und die unvollständige Radikale Mastektomie (e), sind durch geringes Zahlenmaterial in den Untergruppen nur spekulative Bewertungen möglich. Die Verteilung auf die einzelnen Stadien verdeutlicht die Unmöglichkeit der Auswertung leider noch mehr. Bei größerem Zahlenmaterial sollte die prozentuale Verteilung im Verhältnis der Überlebenszeiträume zueinander wenigstens den in dieser Untersuchung festgestellten 10% : 40% : 30% : 20% entsprechen. Obwohl das Ziel für alle Therapeuten auf 10% : 20% : 30% : 40% eine Verbesserung für die langen Überlebenszeiten werden sollte, wird auch durch Moderation der Operation oder der Therapiekombinationen für alle TNM-Stadien dieses noch weiterhin unerreicht bleiben.

5. Patienten-Nachuntersuchungsaktion

Um die Überlebenszeit für die Carcinom-Patienten für den Behandlungszeitraum 1949 bis 1974 feststellen zu können, wurden die Patienten, die nicht im Krankenhaus auf der Chirurgischen Abteilung verstorben waren, zur Nachuntersuchung einbestellt. Die wichtigsten Punkte, die hierdurch geklärt werden sollten, waren die Überlebensspanne, die Frage der Rezidivfreiheit und die Frage der Todesursache - durch Mamma-Carcinom bedingt oder nicht.

5. 1 Fragebogenversand, Tabelle XIV.

Um die Nachuntersuchung für die Patienten attraktiver zu machen und die Anamnese zu vervollständigen, wurde mit der Einbestellung ein Fragebogen an 221 Patienten verschickt. Aus Tabelle XIV geht hervor (siehe Seite 104), daß bei einer Gesamtzahl von 247 verschickten Fragebögen 26 von 221 Patienten doppelt angeschrieben wurden. Diese Verdoppelung ergab sich aus einer Adressenänderung der Patienten.
Von der Gesamtfragebogenzahl wurden 21,9% nicht zurückge-

Tabelle XIV.
Fragebogenversendung mit einer Aufforderung zur Nachuntersuchung.

Fragebogenversand	1	2	n
nicht zurückerhalten	40	14	54
ohne Beantwortung zurück, Empfänger unbekannt	71	3	74
ohne Beantwortung zurück, Empfänger verstorben	25		25
mit Antwort, Empfänger verstorben	30		30
mit Antwort, Patient lebt, ohne Nachuntersuchung	21	3	24
mit Antwort, Patient lebt, mit Nachuntersuchung	32	5	40
mit Antwort, Patient lebt, mit Nachuntersuchungs-Bericht	2	1	
Gesamtzahl der Fragebögen	221	26	247

schickt und 29,9% mit "Empfänger unbekannt" versehen, zusammen 51,8% der Fragebögen mit unbestimmter Aussage.
11,3% der Fragebögen enthielten den Vermerk "verstorben" bzw. waren von Angehörigen ausgefüllt worden, mit Angabe des Todesdatums, sowie teilweise der Todesursache.
15,9% der Gesamtfragebogenzahl wurden beantwortet von den lebenden Patienten zurückgeschickt, wobei sich bei 18,1% der befragten Patienten - 62,5% der lebenden - eine Nachuntersuchung anschloß.
11,8% der befragten Patienten - 37,5% der lebenden - hielten eine Nachuntersuchung, wegen subjektiven Wohlergehens, für nicht notwendig.

5. 2 Ergebnisse der Fragebögen, Tabelle XV.

Die Auswertung, der von 64 Patientinnen beantworteten Fragebögen, in Tabelle XV (siehe Seite 105) zeigt, daß nur 78,1% der Antwortenden unter ärztlicher Kontrolle stehen. Von den 21 zur Nachuntersuchung bereiten Patientinnen waren 80% un-

Tabelle XV.

Auswertung des beantworteten Fragebogens mit Nachuntersuchungs-Aufforderung von 64 Carcinom-Patientinnen.

1.Gesundheitszustand in Selbstbeurteilung:gut/zufriedenstellend/schlecht												
							n	32		26		6
							%	50		40,6		9,4
2.Radiatio:nein/ja wenn ja:												
	n	16	48	Zeit				Strahlenart				
	%	25	75	vor Op/nach/v+n/unb.				Rö	/Co	/Rö+Co/Co+Betatron/unb.		
			n	2	33	4	9	30	7	1	1	9
			%	4,2	68,8	8,3	18,8	62,5	14,6	2,1	2,1	18,8
3.Spezielle Medikation:nein/ja wenn ja:												
		n	36	28	Zeit		Medikationsart					
		%	56,3	43,8	nach Op		Hormone/Zytostatika/H + Z/unb.					
				n	28		3		18		3	4
				%	100		10,7		64,3		10,7	14,3
4.Rezidivoperation:nein/ja wenn ja:												
	n	60	4	welche Mamma								
	%	93,8	6,3	gleiche/kontralaterale/gl.+kontr.								
			n	2			1			1		
			%	50			25			25		
5."Krebsdiät":nein/ja												
	n	64	0									
	%	100	0									
6.Unter ärztlicher Kontrolle:nein/ja												
				n	14	50						
				%	21,9	78,1						
Mit Nachuntersuchung:				n	8	32						
				%	20	80						
Ohne Nachuntersuchung:				n	6	18						
				%	25	75						

Rö:Röntgen, Co:Cobalt, unb:unbekannt, Op:Operation, n:Fallzahlen.

ter ärztlicher Kontrolle, nur 20% der erschienen gehörten zu der Gruppe ohne ärztliche Kontrolle.
Subjektiv beurteilten 50% der Patientinnen ihren Gesundheitszustand mit gut, 40,6% mit zufriedenstellend und nur 9,4% mit schlecht.
Rezidivoperationen schlossen sich bei 4 Patientinnen (6,3%) an. Bei 93,8% folgte kein zweiter operativer Eingriff.
25% der Patientinnen erhielten keine Radiatio. Von den 75% Bestrahlten wurden 68,8% postoperativ und mit konventionellen Röntgenstrahlen zu 62,5% therapiert.
56,3% der Patientinnen erhielten keine weiteren spezifischen Medikamente, während 43,8% (in 64,3% davon postoperativ) mit Monozytostatika nachbehandelt wurden. Nur 10,7% wurden mit Hormonen versorgt, sowie 10,7% mit Zytostatika und Hormonen zugleich.

5. 3 Verbleib der Patienten, Tabelle XVI.

Von der Gesamtzahl der 260 Patientinnen mit Mamma-Carcinom konnten durch die angestrebte Nachuntersuchung von 221 Patienten nur 24,6% noch lebende Personen erreicht werden, von 21,2% wurde der Tod bekannt.
Weil über 102 Patienten hierdurch keine Ergebnisse herausgefunden werden konnten, wurde eine Anfrage an das Einwohnermeldeamt bezüglich Adresse oder Todesdatum gestartet.
Gleichzeitig wurde eine Befragung der, in den Krankenhausakten als Hausarzt bzw. einweisender Arzt angegebenen, Ärzte bezüglich Status der Patienten zu diesem Zeitpunkt bzw. Todesdatum sowie Todesursache angeschlossen.
Die Ergebnisse sind aus der Tabelle XVI (siehe Seite 107) ersichtlich.
Somit konnten von 260 Carcinom-Patienten durch eine Quelle gesichert Aussagen über 113 Patienten (43,5%) und durch mehrere über 126 (48,5%) gemacht werden. Daraus ergaben sich 154 (59,3%) verstorbene und 85 (32,7%) lebende Patienten, wo-

Tabelle XVI.
Aufgeschlüsselte Angaben zum Patientenstatus aus 6 Quellen.

Quelle	Auskunft lebend	tot	unbestimmt	n
Fragebogenversendung	64	55	102	221
Einwohnermeldeamtanfrage	19	83	34	136
Hausarztbefragung	10	46	99	155
Angehörige	2	31		33
Krankenhausakten	15	35		50
Nachuntersuchungsaktion	40			40

Status	n	Status	n
Gesichert durch eine Quelle	113	lebend	85
Gesichert durch mehrere Quellen	126	tot	154
Unbestimmter Status	21	unbestimmt	21
Gesamtpatientenzahl	260	insgesamt	260

bei über 21 Patienten (8,0%) keine Auskünfte zu erhalten waren.

6. Endergebnisse der Mamma-Carcinom-Patienten-Untersuchung.

Zur Vervollständigung der Untersuchung der Tumorstadien und der Überlebenszeiten der Carcinom-Patienten wurden die Todesursache sowie der Status der lebenden Carcinom-Patienten in dieser Studie aufgeschlüsselt.

6. 1 Todesursachen, Tabelle XVII.

In Tabelle XVII (siehe Seite 108) werden die Todesursachen der 154 verstorbenen Patienten mit Gliederung in die vier Überlebenszeitabschnitte aus Tabelle XI aufgeführt. Zusätz-

Tabelle XVII.

Todesursachen der Carcinom-Patientin in Korrelation zum TNM-Stadium in den 4 Überlebenszeitabschnitten.

Ursache	Überlebenszeit in Jahren mit TNM-Stadium I - IV																				n
	bis 1				1 - 5				5 - 10				10				U				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
Mamma-Ca			7½	1½	2	10½	17½	3	1½	3	3	4	½	1	2			1		1	59
anderes Ca					1						2										3
andere Erk.	1	1	3	1		2	2	2		2					1		1				16
Unfall								1													1
Selbstmord							1				1										2
Altersschw.											1	1	1								3
unbekannt		4	5	2	5	7	20	3	1	5	8	2	1	3	2	1		½	½		70
insgesamt	26				77				33½				12½				4				154

lich zu dieser Tabelle sollten die Tabelle XI (Seite 93) und die Abbildung 11 (Seite 97) in Betracht gezogen werden. So ergänzen sich die Angaben über Überlebenszeitspanne, Todesursache und TNM-Stadium.

Tabelle XVII zeigt somit, daß 38,3% der Gesamtzahl der verstorbenen Patienten an ihrem Mamma-Carcinom zugrunde gingen, von diesen überlebten 55,9% nicht länger als 5 Jahre.

An einem anderen Carcinom, durch eine andere Erkrankung, einen Unfall, an Selbstmord und an Altersschwäche starben insgesamt nur 16,2%.

In 45,5% blieb, trotz intensiver Nachforschung die Todesursache unbekannt.

6. 2 Status der lebenden Carcinom-Patienten bei Abschluß dieser Arbeit, Tabelle XVIII.

Bei den 85 lebenden Patienten interessiert der Status der Krankheit zum Stichtag. Dieser Status liegt der Tabelle XVIII zugrunde.

Tabelle XVIII.
Status der lebenden Carcinom-Patientinnen am Stichtag, den 31.12.1974, in den 4 Überlebenszeitabschnitten.

Untersuchungsbefund durch Nachuntersuchung	Überlebenszeit 1	2	3	4	n
Lokalrezidiv ⊖ Metastasen ⊖ andere Erkrankungen ⊖	4	$8\frac{1}{2}$	$5\frac{1}{2}$	6	24
Lokalrezidiv ⊖ Metastasen ⊖ andere Erkrankungen ⊕	3	6	4	8	21
Lokalrezidiv ⊖ Metastasen ⊕ andere Erkrankungen ⊖		1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2
Lokalrezidiv ⊕ Metastasen ⊖ andere Erkrankungen ⊖	1	2	1	1	5
Lokalrezidiv ⊕ Metastasen ⊕ andere Erkrankungen ⊖		1		1	2
Lokalrezidiv ⊕ Metastasen ⊕ andere Erkrankungen ⊕		2	1		3
ohne Nachuntersuchung,Selbstbeurteilung	1	11	3	9	24
ohne Nachuntersuchung,Status unbekannt		3		1	4
Patientengesamtzahl	9	$34\frac{1}{2}$	15	$26\frac{1}{2}$	85

n:Fallzahl, 1:bis 1 Jahr, 2: 1-5 Jahre, 3: 5-10 Jahre, 4:mehr als 10 Jahre, ⊖:negativ, ⊕:positiv (vorhanden).

67,1% wurden ärztlich nachuntersucht. Von diesen hatten 42,1% kein Lokalrezidiv, keine Metastasen und keine andere Erkrankung nachzuweisen. 36,8% zeigten keine Anzeichen ihres Mamma-Carcinoms aber andere Erkrankungen.
Ein Lokalrezidiv allein trat in 8,8% auf. Nur Fernmetastasen

fanden sich in 3,5%. Die Kombination beider wurde ebenfalls in 3,5% festgestellt,zusätzlich mit anderen Erkrankungen in 5,3% der nachuntersuchten Patientinnen.
Leider gaben 28,2% nur eine Selbstbeurteilung ihres Gesundheitszustandes ab und kamen nicht zur Nachuntersuchung. Weitere 4,7% waren ebenso einer Untersuchung nicht zugänglich. Außer dem Wissen, daß diese Patienten noch am Leben sind, waren keine weiteren Anhaltspunkte zu erhalten.
Hier sollten wieder die TNM-Stadien in Beziehung zum Überlebenszeitraum in Abbildung 11 und 12 (siehe Seite 97 und 98) hinzugezogen werden.
Interessant ist, daß von den Lebenden 78,9% auch mit langen Überlebenszeiten klinisch frei von ihrem Mamma-Carcinom sind. Nur 21,1% waren von einem Lokalrezidiv oder Metastasen ihres Mamma-Carcinoms betroffen. Sie wurden erneut einer Therapie zugeführt.

6. 3 Abschlußwertung dieser Studie.

Die Resultate dieser retrospektiven Studie sollten Anlaß zur anschließenden Ausarbeitung eines Programms für eine prospektive Studie geben.
Bei Zusammenfassung dieser Ergebnisse mit anderen Studien sollte für die Untergruppen jeweils genügend Zahlenmaterial zur Verfügung stehen, um aussagekräftig zu werden.
Insgesamt betrachtet, stimmen aber die Ergebnisse dieser Studie mit den in der Literatur beschriebenen überein.

Zusammenfassung

Die heute erkennbare Änderung in der Therapie des Mamma-Carcinoms erfolgte in gesteigertem Maße in den letzten 25 Jahren.
Diesen Wandel beeinflussende Faktoren zeigten sich einerseits in der Erkenntnis der psychologischen Komponente einer Mamma-Erkrankung bei der Frau, wie der Wechselwirkung zwischen dem behandelnden Arzt und der Patientin, sowie andererseits in der Möglichkeit der Früherkennung durch ein breiteres Angebot an Diagnostika z.B. Mammographie, Galaktographie. Nicht nur die verbesserten Möglichkeiten der Erkennung sondern wiederum das Verhalten der Frau beeinflußt das frühe Erkennen einer malignen Mamma-Erkrankung.
Wenn für die Therapie das Krankheitsstadium mitberücksichtigt wird, sind genaue Kriterien zur Bestimmung desselben notwendig. Die weitgehend solideste Grundlage für eine Tumorklassifizierung der Mamma bietet das Internationale TNM-System mit Sicherung der Diagnose durch den C-Schlüssel.
Ist die Patientin erst einmal behandlungswillig und ihr Mamma-Tumor nach Ausbreitungsgrad bestimmt, steht der behandelnde Arzt vor der Qual der Wahl einer Therapie.
Die konventionellen Operationsmethoden: Radikale Mastektomie und Supraradikale Mastektomie werden nicht mehr wie früher stadienunabhängig eingesetzt.
Durch die neueren Erkenntnisse der anatomischen und immunologischen Wertigkeit der Lymphknoten sowie über die Tumorimmunologie setzte die Therapieänderung ein. Verschiedene Tests ermöglichen eine Bestimmung der Abwehrlage des Körpers gegnüber dem Tumor. In klinischen Studien werden sie noch weiter geprüft, ebenso die unterschiedlichen operativen Therapiemethoden an vergleichbaren Patientenkollektiven.
Schon jetzt kann eine teilweise gültige Folgerung daraus gezogen werden: ein Übergang zu mehr erhaltenden Operationsmodi, wo das Tumorstadium es gestattet.

Die konservierenden Operationsmethoden: Modifizierte Radikale Mastektomie in Form a und b, die Totale Mastektomie mit oder ohne Radiatio und die Subkutane Mastektomie mit oder ohne ein- oder zweizeitige Rekonstruktion werden in vermehrtem Maße in geeigneten Fällen einer Radikalen Mastektomie vorgezogen.
Ob eine Operation, die weniger als eine Mastektomie ist, nicht nur vom psychologischen sondern auch vom chirurgischen Prinzip haltbar ist, wird immer noch heiß diskutiert. Kritik an einer Lumpektomie bis Teilmastektomie mit oder ohne Radiatio wächst aus der erhöhten Rezidivquote, wie auch aus der Unmöglichkeit ein genaues Tumorstadium zu ermitteln, somit einer Vernachlässigung der multizentrisch-wachsenden Carcinome.
Der Erfolg aller operativen Methoden liegt bei der Beachtung der Tumorhistologie, wenn der Operateur das Ausmaß oder die Radikalität nach dem histologischen Typ richtet, das heißt die Metastasierfreudigkeit beachtet.
Bis auf einen geringen Prozentsatz wird der Hauptanteil der Mamma-Carcinome auch nach neueren Erkenntnissen primär operativ versorgt. Als Adjuvantien führen aber die Radiatio, die endokrine Therapie sowie die Zytostatikatherapie zu weiteren Remissionen. Ganz eindeutig ist eine unreflektierte Polytherapie als "Prophylaxe" abzulehnen. Diese Adjuvantien führen, am falschen Patienten eingesetzt, zu einer Verschlechterung der Tumorabwehrlage. Bei richtiger Selektion der Patienten bedeuten sie allerdings für einige Patienten sogar Rezidivfreiheit, quasi Heilung, für die verbleibende Lebensspanne.

Zur Verifizierung der Korrelation zwischen TNM-Stadium, Operationsmethode, Adjuvanstherapie und Überlebenszeit wurde eine retrospektive Studie aus dem Krankengut von 1949 bis 1974 der Chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Salzgitter-Lebenstedt angeschlossen.
Von 260 Carcinom-Patienten lagen 131 Fälle, entsprechend 39% aller Carcinom-Fälle (336), im TNM-Stadium III, das in 80,2% durch C_6 gesichert wurde.

Die Verteilung über die Jahre 1949 bis 1974 zeigte keine auffällige Veränderung in der Stadienzusammensetzung. TNM-Stadium III, gefolgt von Stadium II, bleibt konstant die größte Fallgruppe.
Interessanterweise bringt eine Betrachtung des Zeitintervalls von Entdeckung durch Eigenbeobachtung bis zur Krankenhausaufnahme nicht die erwarteten langen Wartezeiten bis zum Behandlungsbeginn bei der Landbevölkerung. 29,2% kommen schon bis zu 30 Tage nach Ersterkennung zur Behandlung. 66,5% aller Carcinom-Patienten kamen in den ersten 6 Monaten und 78,5% in den ersten 12 Monaten.
Daß nicht nur die Patienten mit der Palpation und Inspektion allein Schwierigkeiten haben, zeigt die iatrogene diagnostische Fehlerbreite gerade für die TNM-Stadien I und II. In 50% wurde fälschlich ein Stadium I statt II diagnostiziert bei C_1 bis C_2.
Von den 338 Carcinom-Fällen erhielten 83,4% eine Therapie, die eine Operation miteinschloß. 40,2% erhielten nur eine Operation bzw. in Kombination mit Radiatio; 61,0% davon entfallen auf eine Operation mit Nachbestrahlung. Ab 1962 kommt die adjuvante Zytostatikatherapie in steigendem Maße dazu, wogegen die alleinige Operation bzw. in Kombination mit Radiatio abnimmt.
In 74,8% wurde in diesem Krankenhaus als operative Methode von insgesamt 282 Operationsfällen eine Radikale Mastektomie angewandt. Bei Verteilung über die 26 Beobachtungsjahre nimmt ab 1965, in Abhängigkeit von der Zeit und dem chirurgischen Chefarzt, der Anteil der konservierenden operativen Methoden gegenüber der Radikalen Mastektomie zu.
Von den 260 Carcinom-Patienten konnte bei 21 keine Überlebenszeit festgestellt werden, 154 waren zum Stichtag, den 31.12. 1974, verstorben und 85 noch am Leben. Bei den Lebenden (wie den Verstorbenen) liegt der Hauptteil mit 25,6% in der Überlebensgruppe von einem bis zu drei Jahren, gefolgt von 14,6% in der Gruppe von drei bis zu fünf Jahren, ebenso 14,6% in der

langen Überlebenszeitgruppe von zehn bis zu fünfzehn Jahren.

Betrachtet man die Überlebenszeit in Korrelation zum TNM-Stadium, so sieht man, daß die Mehrzahl der Überlebenden in den Gruppen mit langen Überlebenszeiten sich im Stadium II befand, während bei den Verstorbenen die Mehrzahl der Patienten mit einem TNM-Stadium III in den kurzen Überlebenszeitgruppen liegt. Mit steigendem TNM-Stadium verringern sich also rapide die Überlebenschancen.
Sieht man die Überlebenszeit in Korrelation zur Operationsmethode und dem TNM-Stadium, so liegt insgesamt jeweils das Fallzahlmaximum mit 34% im TNM-Stadium III, sowie mit 36,5% in der Überlebensgruppe von einem bis zu fünf Jahren und 48,2% bei der Radikalen Mastektomie.
Dabei darf nicht außer acht gelassen werden, daß hier in der Gesamtverteilung des Patientengutes ebenfalls jeweils das Maximum liegt. Das Verhältnis der Fallzahlen betrug in dieser Studie 10%:40%:30%:20% für die Überlebensgruppen bis zu einem Jahr: von einem bis zu fünf Jahren: von fünf bis zu zehn Jahren: mehr als zehn Jahre.
Durch eine Nachuntersuchungsaktion konnte bei den Verstorbenen als Todesursache in 38,3% das Mamma-Carcinom festgestellt werden, von diesen hatten 55,9% nicht länger als fünf Jahre gelebt mit dem Hauptanteil im TNM-Stadium III. Von den lebenden Patienten konnten 67,1% ärztlich nachuntersucht werden, davon zeigten 42,1% kein Lokalrezidiv, keine Metastasen und keine andere Erkrankung mit dem Hauptteil in der Überlebensgruppe von einem bis zu fünf Jahren. Weitere 36,8% zeigten keine Anzeichen ihres Mamma-Carcinoms aber andere Erkrankungen mit einem Maximum in der Überlebenszeitgruppe mit mehr als zehn Jahren und einem weiteren Maximum in der Gruppe mit einem bis zu fünf Jahren. Das heißt, daß von den Lebenden 78,9% auch mit langen Überlebenszeiten klinisch frei von ihrem Mamma-Carcinom geworden sind, während 21,1% ein Lokalrezidiv oder Metastasen hatten und erneut therapiert werden mußten.

Obwohl das Zahlenmaterial in den Untergruppen sehr gering war, bestätigte diese retrospektive Studie die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse.
Da das Patientengut detailliert erfaßt wurde, besteht die Möglichkeit einer Weiterführung sowie einer Zusammenfassung dieser Studie mit vergleichbaren Studien anderer Kliniken.

Die Ausarbeitung eines weiterlaufenden Programms für eine prospektive Studie, wie die seit 1971 unter der Leitung des Hamburger Landesverbandes für Krebsbekämpfung und Krebsforschung in Zusammenarbeit mit der Universitäts Frauenklinik in Hamburg für zehn Jahre Laufzeit geplante Studie, wäre auch hier anzustreben.

Literaturverzeichnis

1. Ajayi,O.O.,Adekunle,O.:Non-Malignant Breast Masses in an African Population.Brit.J.Surg.60:465-8,1973.
2. Amalric,R.,Spitalier,J.M.:Kurative Caesium-137-Teletherapie des Brustkrebses.Erste 5-Jahres-Ergebnisse.Strahlentherapie 145:513-7,1973.
3. Anderson,J.M.:A Critique of the First Treatment of Carcinoma of the Breast.Surg.Gynecol.Obstet.136:801-8,1973.
4. Andrysek,O.,Dienstbier,Z.,Semonský,M.,Zámečník,J.:Preliminary Clinical Trials of Butocin (NSC-172755) in Patients with Generalized Carcinoma of the Breast.Cancer Chemother. Rep.57:311-8,1973.
5. Anglem,T.J.,versus Crile,G.:Surgical Pros and Cons:Partial Mastectomy for Carcinoma of the Breast.Surg.Gynecol. Obstet.138:246-7,Feb.1974.
6. Anglem,T.J.,Leber,R.E.:The Dubious Case for Conservative Operation in Operable Cancer of the Breast.Ann.Surg.176: 625-32,Nov.1972.
7. Anglem,T.J.,Leber,R.E.:Operable Breast Cancer:The Case Against Conservative Surgery.Ca.23:330-3,Nov-Dec.1973.
8. Ashikari,R.,Huvos,A.G.,Urban,J.A.,Robbins,G.F.:Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast.Cancer 31:110-6,1973.
9. Bailey,M.E.,Ratnaval,K.,Wyatt,A.P.:The Problem of Local Recurrence Following Conservative Surgery for Carcinoma of the Breast.Br.J.Surg.60:957-8,1973.
10. Baker,R.R.:Current Trends in the Early Detection and Surgical Management of Primary Breast Cancer.Johns Hopkins Med.J.134:76-83,1974.
11. Barrett,F.A.,Gramlich,J.R.:Current Attitudes in Breast Cancer.Rocky Mt.Med.J.70:31-3,1973.
12. Bartel,M.,Göring,G.,Endmann,P.,Oberthür,K.:Zur Prognose des Mamma-Carcinoms.Z.Ärztl.Fortbild.(Jena) 66:767-71,1972.
13. Benfield,J.R.:National Surgical Breast Project.Calif.

Med.118:5-9,1973.

14. Black,M.M.,Leis,H.P.jr.:Cellular Responses to Autologous Breast Cancer Tissue.Sequential Observations.Cancer 32:384-9,1973.
15. Bloom,H.J.:Should Lymphadenectomy Be Discarded?II.Mammary Cancer.J.R.Coll.Surg.Edinb.18:360-7,1973.
16. Blum,E.:Die derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung des Mamma-Carcinoms.Z.Allgemeinmed.48:1532-9,1972.
17. Bond,W.H.:Treatment of Carcinoma of the Breast.Mod.Trends Radiother.:165-75,1972.
18. Brantigan,O.C.:Evaluation of Hutchins' Modification of Radical Mastectomy for Cancer of the Breast.Am.Surg.40: 86-8,1974.
19. Brown,G.R.,Horiot,J.C.,Fletcher,G.H.,White,E.C.,Ange,D. W.:Simple Mastectomy and Radiation Therapy for Locally Advanced Breast Cancers Technically Suitable for Radical Mastectomy.Am.J.Roentgenol.Radium ther.Nucl.Med.120:67-73,1974.
20. Bünemann,H.:Untersuchungen über das rezidivfreie Intervall nach radiologischer bzw. kombinierter chirurgisch-radiologischer Mamma-Carcinom-Behandlung.Strahlentherapie 146:155-65,1973.
21. Cady,B.:Total Mastectomy and Partial Axillary Dissection. Surg.Clin.North am.53:313-8,1973.
22. Charlson,M.E.,Feinstein,A.R.:An Analytic Critique of Existing Systems of Staging for Breast Cancer.Surgery 73:479-98,1973.
23. Chu,T.M.,Nemoto,T.:Evaluation of Carcinoembryonic Antigen in Human Mammary Carcinoma.J.Natl.Cancer Inst.51: 1119-22,1973.
24. Cochran,A.J.,Spilg,W.G.,Mackie,R.M.,Thomas,C.E.:Post-operative Depression of Tumour-Directed Cell-Mediated Immunity in Patients with Malignant Disease.Br.Med.J.: 67-70,1972.

25. Crile,G.jr.:Conservative Treatment of Advanced Breast Cancer.Am.J.Surg.126:343-4,Sep.1973.
26. Crile,G.jr.:Operable Breast Cancer:in Defense of Conservative Surgery.Ca.23:334-8,Nov-Dec.1973.
27. Crile,G.jr.,Esselstyn,C.B.jr.,Hermann,R.E.,Hoerr,S.O.: Partial Mastectomy for Carcinoma of the Breast.Surg.Gynecol.Obstet.136:929-33,Jun.1973.
28. Crile,G.jr.,Esselstyn,C.B.jr.,Hermann,R.E.,Hoerr,S.O.: A New Look at Biopsy of the Breast.Am.J.Surg.126:117-9, Jul.1973.
29. Daxelhofer,B.:Zurück zum Alltag,nach "Help Yourself to Recovery" der American Cancer Society.Schweizerische Krebsliga und Deutsche Krebsgesellschaft e.V.,Unionsdruckerei Bern.
30. De Lena,M.,De Palo,G.M.,Bonadonna,G.,Beretta,G.,Bajetta, E.:Therapy of Metastatic Mammary Carcinoma with Cyclophosphamide,Methotrexate,Vincristine and Fluorouracil. Tumori 59:11-24,1973.
31. Dolff,J.J.,Lenz,W.:Klinik und Prognose des operierten und nachbestrahlten Mamma-Carcinoms.Münch.Med.Wochenschr. 115:174-7,Feb.1973.
32. Dolff,J.J.,Weißenfels,E.:Zur Vitalzytologie des Mamma-Carcinoms.Münch.Med.Wochenschr.115:1139-40,Jun.1973.
33. Donegan,W.L.:Mastectomy in the Primary Management of Invasive Mammary Carcinoma.Adv.Surg.:1-101,1972.
34. Dugan,W.M.jr.:A Practical Approach to Chemotherapy of Disseminated Breast Carcinoma.J.Indiana State Med.Assoc. 66:717-22,1973.
35. Editorial:Treatment of Apparently Early Breast Cancer. Med.J.Aust.:581-2,1972.
36. Eicke,W.J.:Günstige Verläufe bei Carcinom-Patienten unter zusätzlicher Behandlung mit Phenothiazinderivaten. Med.Klin.68:1015-8,1973.
37. Engelsman,E.,Korsten,C.B.,Persijn,J.P.,Cleton,F.J.:Human Breast Cancer and Estrogen Receptor.Arch.Chir.Neerl.

25:393-7,1973.

38. Fisher,B.:A Biological Basis for the Surgical Treatment of Clinically Curable Breast Cancer.Bull.Soc.Int.Chir. 31:604-9,Nov-Dec.1972.
39. Fisher,B.:Cooperative Clinical Trials in Primary Breast Cancer:A Critical Appraisal.Cancer 31:1271-86,May 1973.
40. Fisher,B.:One Giant Leap for Mankind.Jama.225:1246-7, Sep.1973.
41. Fisher,B.,Saffer,E.A.,Fisher,E.R.:Studies Concerning the Regional Lymph Node in Cancer.VII.Thymidine Uptake by Cells from Nodes of Breast Cancer Patients Relative to Axillary Location and Histopathologic Discriminants. Cancer 33:271-9,Jan.1974.
42. Freeman,B.S.:Subcutaneous Mastectomy for Central Tumors of the Breast, with Immediate Reconstruction.Plast.Reconstr.Surg.51:263-7,Mar.1973.
43. Freeman,B.S.:Breast Reconstruction after Radical Mastectomy.Tex.Med.69:77-82,Apr.1973.
44. Garaguly,G.:Mediastinoskopiebefunde beim operablen Mamma-Carcinom.Wien.Klin.Wochenschr.85:366-8,1973.
45. Garin,A.M.,Karev,N.I.,Bazhenova,A.P.,Blokhina,N.G.,Balas,A.N.:Results of a Comparative Study of the Efficacy of Treatment of Early Forms of Breast Neoplasms by Different Methods.Vopr.Onkol.19:87-93,1973.
46. Giordano,J.M.,Klopp,C.T.:Lobular Carcinoma in Situ:Incidence and Treatment.Cancer 31:105-9,1973.
47. Godál,A.,Waltzer,I.:Long-Term Results of Breast Cancer Treatment During 1959-1966.Neoplasma 20:443-55,1973.
48. Goldman,L.D.,Goldwyn,R.M.:Some Anatomical Considerations of Subcutaneous Mastectomy.Plast.Reconstr.Surg.51:501-5, 1973.
49. Graber,L.D.:Lobular Carcinoma in Situ of the Breast.Wis. Med.J.72:229-32,1973.
50. Greco,T.:Treatment of Breast Cancer with Special Regard to Limited Excision.Minerva Med.63:4831,1972.

51. Haagensen,C.D.:A Great Leap Backward in the Treatment of Carcinoma of the Breast.Jama.224:1181-3,1973.
52. Hähnel,R.,Twaddle,E.:Estimation of the Association Constant of the Estrogen-Receptor Complex in Human Breast Cancer.Cancer Res.33:559-66,1973.
53. Hayward,J.:The Conservative Treatment of Early Breast Cancer.The 1st Annual,Wendell G.Scott Memorial Lecture. Cancer 33:593-9,1974.
54. Heise,E.,Görlich,M.:17-Hydroxykortikoidausscheidung beim Mamma-Carcinom.Arch.Geschwulstforsch.41:43-51,1973.
55. Helman,P.,Bennett,M.B.,Louw,J.H.,Wilkie,W.,Madden,P.,Silber,W.,Sealy,R.,Heselson,J.:Interim Report on Trial of Treatment for Operable Breast Cancer.S.Afr.Med.J.46: 1374-5,1972.
56. Heß,F.,Löhr,H.H.:Die Strahlentherapie des Mamma-Carcinoms. Radiologe 13:457-64,Nov.1973.
57. Hirsch,H.A.:Kryochirurgie-Eine neue Behandlungsmethode auch in der Gynäkologie.Geburtshilfe Frauenheilkd.32: 997-1007,1972.
58. Hultborn,A.,Hultén,L.,Roos,B.,Rosencrantz,M.,Rosengren, B.,Åhrén,Chr.:Effectivness of Axillary Lymph Node Dissection in Modified Radical Mastectomy with Preservation of Pectoral Muscles.Ann.Surg.179:269-72,1974.
59. Hutter,R.,Crile,G.,Snyderman,R.,Kommentare zu Freeman,B., Mar.1973.:Subcutaneous Mastectomy for Central Tumors of the Breast,with Immediate Reconstruction.Plast.Reconstr. Surg.51:445-8,1973.
60. Hyman,B.,Myers,M.H.,Schottenfeld,D.:The Relationship of Menstrual Status and Other Risk Factors to Recurrence of Carcinoma of the Breast.Am.J.Epidemiol.96:173-82,1972.
61. Inglis,F.G.,Midgley,R.D.:Subcutaneous Mastectomy and Immediate Prosthetic Implantation as an Alternative to Simple Mastectomy.Can.J.Surg.17:63-7,1974.
62. Isitman,A.T.,Komaki,S.,Holmes,R.A.:A Benign Uptake of 99MTC-Polyphosphate After Radical Mastectomy.Radiology

110:159-61,1974.

63. Jamieson,C.W.:Advances in Treatment of Breast Carcinoma.Nurs.Times 69:1369-71,1973.
64. Kaftanciev,D.,Caparoski,R.,Vitanov,A.,Calanceski,V.:Inflammatory Carcinoma of the Breast.God.Zb.Med.Fak.Skopje 18:245-9,1972.
63. Kaiser,P.,Karrer,K.:Steinthal- oder TNM-System beim Mamma-Carcinom.Z.Krebsforsch.77:274-8,1972.
64. Kammer,G.,Brunner,K.W.:Neuere Aspekte der kurativen Behandlung des Mamma-Carcinoms.Schweiz.Med.Wochenschr.102: 1646-53,11.Nov.1972.
65. Kammer,G.,Brunner,K.W.:Neuere Aspekte der kurativen Behandlung des Mamma-Carcinoms.Schweiz.Med.Wochenschr.102: 1677-83,18.Nov.1972.
66. Kaufman,S.:Disseminated Carcinoma of the Breast:Principles of Treatment.Geriatrics 28:135-8,1973.
67. Kennedy,B.J..Cancer (Philadelphia)15:641,1962.
68. Kholdin,S.A.:Sternoaxillary Mastectomy and its Place in the Treatment of Breast Cancer.Vopr.Onkol.18:3-7,1972.
69. Körlof,B.,Nylen,B.,Olsson,P.,Skoog,T.,Strömbeck,J.-O.: Resection of the Thoracic Wall and Local Flap Repair for Recurrences of Mammary Carcinoma.Br.J.Plast.Surg.26:322-7,1973.
70. Kuttig,H.:Die Strahlentherapie des Mamma-Carcinoms.Langenbecks Arch.Chir.332:623-8,1972.
71. Kuttig,H.,Liebe,A.,Meybier,G.:Problematik und Möglichkeiten der Elektronentherapie der parasternalen Lymphbahnen.Strahlentherapie 144:649-55,1972.
72. Lacour,J.:Le Traitement du Cancer du Sein.Praxis 61:1017-23,1972.
73. Lavigne,S.Closon,J.:Traitements Non Mutilants du Cancer du Sein.Rev.Med.Liege 27:728-31,1972.
74. Lavigne,J.,Closon,J.,Desaive,C.:Mise au Point du Traitement Non Mutilant du Cancer du Sein.Rev.Med.Liege 28: 856-60,1973.

75. Lavigne,J.,Desaive,C.:L'Importance de L'Ablation de la Chaîne Mammaire Interne dans le Traitement du Cancer du Sein.Lyon Chir.68:464-6,1972.
76. Leis,H.P.jr.:Surgical Approach to Breast Cancer.NY State J.Med.73:1992-6,1973.
77. Leis,H.P.jr.,Pilnik,S.,Dursi,J.,Santoro,E.:Nipple Discharge.Int.Surg.58:162-5,1973.
78. Lewison,E.F.:Proceedings:Breast Cancer Surgery from Halsted to 1972.Proc.Natl.Cancer Conf.:275-9,1973.
79. Linder,F.:Fortschritte in der Tumorchirurgie,I.Verh.Dtsch. Ges.Inn.Med.78:72-82,1972.
80. Livingston,S.F.,Arlen,M.:The Extended Extrapleural Radical Mastectomy:Its Role in the Treatment of Carcinoma of the Breast.Ann.Surg.179:260-5,1974.
81. Löhr,H.,Heß,F.:Schlußwort zur Stellungnahme von W.Widow zum Beitrag H.Löhr et al.,Postoperative Strahlenbehandlung des Mamma-Carcinoms:Ja oder nein?In "Der Chirurg" 43:119-126,1972.Chirurg 44:181-2,1973.
82. Louros,N.C.,Paraskevas,G.A.,Katsaras,H.K.,Georgiadis,N. J.,Politis,A.M.,Marsellos,A.A.,Tountas,C.I.,Garas,J.G.: Radicality in Cancer Surgery,Round Table Discussions.Int. Surg.58:182-9,1973.
83. Macaulay,R.A.,Mitchinson,M.J.:Lobular Carcinoma in Situ of the Breast.Br.J.Surg.60:527-9,1973.
84. Magarey,C.J.:Treatment of Apparently Early Breast Cancer, I.The Dilemma.Med.J.Aust.:543-7,2.Sep.1972.
85. Magarey,C.J.:Treatment of Apparently Early Breast Cancer, II.Where We Are Going.Med.J.Aust.:611-4,9.Sep.1972.
86. McBride,C.M.:Extended Simple Mastectomy:Anatomic Definition and Uses.South.Med.J.65:1427-31,1972.
87. McCredie,J.A.,Inch,W.R.,Sutherland,R.M.:Peripheral Blood Lymphocytes and Breast Cancer.Arch.Surg.107:162-5,1973.
88. McGinnis,L.S.:American Cancer Society Policy Statement on the Surgical Treatment of Breast Cancer.J.Med.Assoc. Ga.62:387-9,1973.

89. Meyer,K.K.,Mackler,G.L.,Beck,W.C.:Increased IgA in Women Free of Recurrence After Mastectomy and Radiation. Arch.Surg.107:159-61,1973.
90. Meyer-Fürst.P.:Chirurgische Frühdiagnose bösartig entartender Mamma-Tumoren.Helv.Chir.Acta 40:803-8,1973.
91. Minton,J.P.,Dickey,R.P.:Levodopa Test to Predict Response of Carcinoma of the Breast to Surgical Ablation of Endocrine Glands.Surg.Gynecol.Obstet.136:971-4,1973.
92. Montoro,A.F.:Mastectomia Radical Modificada.Rev.Assoc. Med.Bras.19:61-4,1973.
93. Movers,F.,Weiß,G.:Ist die Einfache Mastektomie bei Mamma-Carcinom zu verantworten.Zentralbl.Gynäkol.94:1772-8, 1972.
94. Murley,R.S.:Treatment of Early Breast Cancer.Br.Med.J.: 526,26.Aug.1972.
95. Nährig,G.:Die Kombinierte Behandlung des Mamma-Carcinoms. Radiobiol.Radiother.(Berl.)14:100-10,1973.
96. Nemoto,T.:Treatment of Early Breast Cancer.Survey of Surgeons.NY State J.Med.73:1901-4,1973.
97. Nickson,J.J.,Glicksman,A.S.:Pre-operative Radiotherapy. Mod.Trends Radiother.:123-49,1972.
98. O'Brien,P.H.:Cancer Therapy-The Patient's Choice?J.Sc. Med.Assoc.69:453-4,1973.
99. Oproiu,A.:On the Use of Isotope Hypophysectomy with Yttrium 90 in Mammary Neoplasms.Stud.Cercet.Endocrinol.24: 125-30,1973.
100. Ott,G.:Allgemeine Onkologie des Mamma-Carcinoms.Langenbecks Arch.Chir.332:597-609,1972.
101. Ott,G.,Beranek,P.,Susemihl,D.:Die Diagnosesicherung (C-Schlüssel),eine notwendige Ergänzung der TNM-Klassifizierung beim Brustkrebs.Z.Krebsforsch.77:262-8,1972.
102. Phillips,C.W.,Lutterbeck,E.F.,Wilkolm,L.:Xeroradiography of the Breast.Int.Surg.58:607-13,1973.
103. Picaud,A.J.,Lotte,J.,Marino,J.,Patrice,Y.,Sabatier,P.: Est-ce Licite de Reconstruire un Sein à l'Aide de Pro-

thèse après Mastectomie pour Cancer?Quand et Comment. Ann.Chir.Plast.17:278-82,1972.

104. Plotkin,D.,Kagan,A.R.,Nussbaum,H.,Reddi,P.R.:Breast Carcinomatosis and Treatment.A Practical Approach to the Treatment of Disseminated Carcinoma of the Breast. Oncology 28:509-16,1973.

105. Poisson,R.:La Mammectomie Radicale,Opération Désuète? (À propos de l'Exérèse Locale Élargie dans le Traitement de Certains Cancers du Sein).Vie Med.Can.Fr.:405-8,1973.

106. Ricciardi,M.:New Trends in Diagnosis and Therapy of Breast Cancer.Minerva Med.64:1306-19,1973.

107. Rieche,K.,Berndt,H.,Prahl,B.:Continous Postoperative Treatment with Cyclophosphamide in Breast Carcinoma-A Randomized Clinical Study.Arch.Geschwulstforsch.40:349-54,1972.

108. Rose,D.P.,Randall,Z.C.:Reassessment of Tryptophan Metabolism in Breast Cancer Five Years After an Initial Study.Clin.Chim.Acta 45:33-6,1973.

109. Rosen,P.,Snyder,R.E.,Urban,J.,Robbins,G.:Correlation of Suspicious Mammograms and X-Rays of Breast Biopsies During Surgery.Results in 60 Cases.Cancer 31:656-9,1973.

110. Ruiz,U.,Babeu,S.,Schwartz,M.S.,Soto,E.,McAuley,R.A., Friedell,G.H.:Blood Vessel Invasion and Lymph Node Metastasis:Two Factors Affecting Survival in Breast Cancer.Surgery 73:185-90,1973.

111. Sattler,A.:Wert und Bedeutung der präventiven,juxtaoperativen Behandlung des Brustkrebses mit kolloidalem 198 Au.Österr.Z.Erforsch.Bekämpf.Krebskr.28:1-7,1973.

112. Say,C.C.,Donegan,W.:A Biostatistical Evaluation from Mastectomy.Surg.Gynecol.Obstet.138:370-6,1974.

113. Scheibe,O.:Die Klassifizierung der malignen Tumoren nach dem TNM-System,Springer Verlag Berlin:33-37,1970.

114. Schmidt-Hermes,H.J.,Schmidt,N.:Zur Behandlung des progredienten metastasierenden Mamma-Carcinoms.Strahlen-

therapie 145:264-8,1973.

115. Schwaiger,M.:Aktuelle Chirurgie des Mamma-Carcinoms. Langenbecks Arch.Chir.332:619-22,1972.
116. Schwaiger,M.,Kuttig,H.,Martz,D.,Ott,G.,Remé,H.:Rundgespräch zum Thema Brustkrebs.Langenbecks Arch.Chir. 332:629-34,1972.
117. Segaloff,A.:Hormonal Therapy of Breast Cancer.Cancer 30:1541-2,1972.
118. Shah,J.P.,Rosen,P.P.,Robbins,G.F.:Pitfalls of Local Excision in the Treatment of Carcinoma of the Breast. Surg.Gynecol.Obstet.136:721-5,1973.
119. Smolak,K.,Kolodziejska,H.,Korzeniowski,S.:Lymph Node Reactions in Patients with Carcinoma of the Breast.Nowotwory 23:79-87,1973.
120. Sonnentag,W.:Szintigraphie der retrosternalen Lymphknoten beim Mamma-Carcinom.Röntgenblätter 26:65-72,1973.
121. Steckler,R.M.,Martin,R.G.:Prolonged Survival in Untreated Breast Cancer.Am.J.Surg.126:111-3,1973.
122. Steward,V.W.,Koehler,A.M.:Proton Radiography in the Diagnosis of Breast Carcinoma.Radiology 110:217-21,1974.
123. Stutz,F.H.,Tormey,D.C.,Blom,J.:Nonbacterial Pneumonitis with Multidrug Antineoplastic Therapy in Breast Carcinoma.Can.Med.Assoc.J.108:710-4,1973.
124. Tabár,L.,Kádas,I.,Márton,Z.,Németh,Á.,Kosaras,B.:The Significance of Mammography,Galactography and Pneumocystography in Detecting Occult Carcinomas of the Breast. Surg.Gynecol.Obstet.137:965-70,1973.
125. The Medical Letter:Surgical Treatment of Early Breast Cancer.Med.Lett.Drugs Ther.15:19-20,1973.
126. Theogaraj,S.D.:Cancer Prophylaxis by Subcutaneous Mastectomy.Indications and Recent Trends in Reconstruction. Va.Med.Mon.100:545-50,1973.
127. Toker,C.:Small-Cell Tubular Carcinoma of the Breast-Observations on the Role of Local Excision in the Treatment of this Particular Cancer.Mt.Sinai J.Med.NY 40:1-

6,Jan-Feb.1973.

128. Toker,C.:Small-Cell Dysplasia and in Situ Carcinoma of the Mammary Ducts and Lobules.IV.Development of Invasive Carcinoma.Mt.Sinai J.Med.NY 40:799-805,Nov-Dec. 1973.
129. Unsigniert:Less Than a Mastectomy.Med.J.Aust.:520-2,2. Sep.1972.
130. Vitale,V.:E'Utile la Chemioterapia di Principio dopo Mastectomia?Minerva Chir.28:1367-9,1973.
131. Wang.D.Y.,Swain,M.C.,Hayward,J.L.,Bulbrook,R.D.:Hormones in the Aetiology and Clinical Course of Breast Cancer.Recent Results Cancer Res.39:177-83,1972.
132. Webber,B.,Reinhard,D.:A Method for Postmastectomy Chest Wall Dosimetry.Radiology 110:463-6,1974.
133. Weiss,R.B.:Some Medical Aspects of Breast Cancer.W.Va. Med.J.69:282-6,1973.
134. Widow,W.:Stellungnahme zum Beitrag H.Löhr et al.,Postoperative Strahlenbehandlung des Mamma-Carcinoms:Ja oder nein?In "Der Chirurg" 43,119-126,1972.Chirurg 44: 180-1,1973.
135. Wieland,C.,Hymmen,U.:Zur Strahlentherapie beim Mamma-Carcinom.Ther.Ggw.112:1558-74,1973.
136. Wurlitzer,F.P.:Improved Technic for Radical Transthoracic Forequater Amputation.Ann.Surg.177:467-71,1973.
137. Yanushkevich,V.I.U.:Value of Direct Color Lymphography in the Surgical Treatment of Breast Neoplasms.Vopr.Onkol.19:84-9,1973.
138. Yeh,J.et al.:Science 190:583,1975.Ärztl.Praxis 28,Jg.33: 1414,24.Apr.1976.
139. Yonemoto,R.H.,Barton,D.R.,Byron,R.L.,Riihimaki,D.U.: Conservative Mediastinal Node Dissection for the Treatment of Carcinoma of the Breast.Surg.Gynecol.Obstet.136: 417-20,1973.
140. Deutscher Krebskongress,Februar 1976, Hamburg,im Druck.

Bedankung

Herrn Prof. Dr. med. Hermann Franke danke ich für die Vergabe dieses Themas, das gerade mich als Frau besonders ansprach.
Mein Dank gilt unter all den hilfreichen Menschen, die mir während der Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite standen, besonders meinem Chef und Vater, Prof. Dr. med. Georg Ostapowicz, für die Überlassung des Patientenmaterials, Frau Dr. ing. Schmidt aus der statistischen Doktorantenberatung und Herrn Peter Wilden für seine freundliche Hilfe beim Korrekturlesen.
An erster und letzter Stelle möchte ich mich aber für das Entgegenkommen all der Frauen bedanken, die mit ihrem Mamma-Carcinom leben. Ohne eine Aussprache mit ihnen wäre gerade die Beleuchtung der wichtigen psychischen Seite ihrer Erkrankung nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Am 16.11.1948	wurde ich, Barbara-Susanne Ostapowicz, in Berlin-Mitte geboren, als Tochter des Prof.Dr.med.Georg Ostapowicz und seiner Ehefrau Dr.med.Hildegard Ostapowicz geb. Budnick.
Von 1955-1961	besuchte ich in Berlin-Charlottenburg die Evangelische Grundschule,
von 1961-1966	in Berlin-Grunewald die Hildegard-Wegscheider Schule,
von Sep.1964-Apr.1965	in Wheaton/Illinois/USA die Wheaton-Community-High-School-North. Durch die Berufung meines Vaters als chirurgischer Chefarzt nach Salzgitter ging ich
von 1966-1967	auf das Lebenstedter Gymnasium.
Am 24.5.1967	bestand ich dort das Abitur.
Im Wintersem. 67/68	begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin, wo ich
am 22.2.1974	das Staatsexamen ablegte.
Vom 1.4.1974-5.4.1975	absolvierte ich die Medizinalassistentenzeit an den Städtischen Krankenanstalten in Salzgitter-Lebenstedt in der Chirurgie, Inneren Medizin und Pädiatrie.
Am 30.3.1975	erhielt ich die Approbation als Arzt vom Senator für Gesundheit und Umweltschutz in Berlin. Dann arbeitete ich in Berlin an der Fertigstellung meiner Dissertation.
Seit dem 1.7.1976	bin ich als Assistenzarzt für die Kinderchirurgie auf der Chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Salzgitter-Lebenstedt tätig.